615.83
E20

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

N. BODRUG D. BARBA
V. ISTRATI A. BOTEZATU

Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină

Monografie

CHIȘINĂU
2012

615.8
E20

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

CATEDRA MEDICINĂ INTERNĂ Nr. 6

N. BODRUG D. BARBA
V. ISTRATI A. BOTEZATU

Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină

Monografie

710639

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie «Nicolae Testemiţanu»
Biblioteca Ştiinţifică Medic

SL 2

Chişinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2012

CZU 615.835
B 61

Aprobat de Consiliul Metodic Central al USMF
Nicolae Testemiţanu, proces-verbal nr.2 din 17.02. 2011

Autori: *Nicolae Bodrug*, dr. hab. med., profesor universitar
Doina Barba, dr. med., conferenţiar universitar
Viorel Istrati, dr. med., şef secţie Chirurgie endoscopică, Spitalul Clinic al MS RM
Adriana Botezatu, medic internist

Recenzenţi: *Serghei Matcovschi*, dr. hab. med., profesor universitar
Valeriu Istrati, dr. hab. med., profesor universitar

Monografia în cauză, amplu prezentată are menirea de a fi un ghid util, un important suport teoretic şi aplicativ pentru studenţi, rezidenţi şi medici practicieni de diferite specializări prin faptul că conţine un volum semnificativ de informaţie: medicină internă, medicină de familie, chirurgie, cosmetologie, etc., excelând prin sinteza datelor utilizate atât practic, cât şi terapeutic. Autorii acestei lucrări au elucidat într-o manieră accesibilă şi optimală spectrul metodelor de administrare şi multitudinea domeniilor de aplicare a ozonoterapiei cu interpretarea lor clinică.

Redactor: *Lidia Cîssa*
Machetare computerizată: *Vera Florea*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAŢIONALE A CĂRŢII

Bodrug, N.
Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină: Monografie/ N. Bodrug şi alţii; Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie *Nicolae Testemiţanu*. – Ch.: *Medicina*, 2012. – 116 p.
Bibliografie: p.115 (24 ex.) – 50 ex.
ISBN 978-9975-113-42-7.

615.835
B 61

ISBN 978-9975-113-42-7

© CEP *Medicina*, 2012
© N. Bodrug şi alţii, 2012

CUPRINS

Introducere 4

Capitolul I. Cerinţele faţă de dotarea tehnică şi metodele ozonoterapiei 6

1. Dotarea tehnică 6

1.1. Metodele ozonoterapiei 7

Capitolul 2. Efectele acţiunii ozonoterapiei 11

Capitolul 3. Ozonoterapia în tratamentul hepatitelor virale şi a infecţiilor herpetice 23

3.1. Utilizarea ozonului medical în tratamentul complex al hepatitelor virale 23

3.2. Alterarea microflorei intestinale la pacienţii cu hepatită virală şi corijarea acesteia cu ajutorul ozonului medical 32

3.3. Ozonoterapia în tratamentul infecţiilor cu virusul herpetic 39

Capitolul 4. Aplicaţiile ozonoterapiei în gastroenterologie 51

4.1. Ozonoterapia în tratamentul afecţiunilor Helycobacter dependente. 51

4.2. Ozonoterapia în afecţiunile intestinale 54

4.3. Pancreatita acută 57

4.4. Pancreatita cronică 60

4.5. Colecistita acută 62

4.6. Colecistita cronică 64

Capitolul 5. Ozonoterapia în tratamentul complex al patologiilor sistemului cardio-vascular 68

5.1. Boli ischemice ale cordului 68

5.2. Boala hipertonică 71

5.3. Aritmii cardiace 75

5.4. Miocarditele 75

Capitolul 6. Terapia cu ozon în diabet zaharat 77

Capitolul 7. Tratamentul prin ozonoterapie în maladiile dermato-venerologice 92

7.1. Aplicarea ozonului medical în dermatologie 92

7.2. Aspecte clinice ale ozonoterapiei în dermatologie 96

7.3. Terapia cu ozon în dermatocosmetologie 102

Capitolul 8. Terapia complexă cu ozon în oftalmologie 107

Bibliografie 115

INTRODUCERE

Pentru prima dată, ozonul ca remediu antiseptic a fost încercat de A. Wolff încă în a. 1915, în timpul primului război mondial. În următorii ani, treptat, se acumulau date referitoare la utilizarea eficace a ozonului în tratamentul diferitor boli care se raportau în cadrul diverselor conferinţe internaţionale şi publicaţii în jurnalele de specialitate. A fost creată Asociaţia Internaţională a Ozonoterapeuţilor, câteva firme în diferite ţări ale lumii au iniţiat elaborarea în serie a instalaţiilor pentru ozonoterapie.

Timp îndelungat s-au utilizat cu predilecţie metodele ozonoterapiei, vizavi de contactul direct al ozonului cu suprafeţele externe şi diferite cavităţi ale corpului. S-a demonstrat că amestecul de gaze oxigen-ozon, cu concentraţii mari ale ozonului (60–80 mg/l), este eficient în prelucrarea rănilor puternic contaminate, cu cicatricizare îndelungată, a gangrenei, decubitusurilor, arsurilor, afecţiunilor micotice ale pielii etc. Ozonul în concentraţii mari de asemenea poate fi utilizat ca remediu pentru stoparea hemoragiei, iar în concentraţii mici favorizează epitelizarea şi cicatricizarea. În tratamentul colitelor, proctitelor, fistulelor şi altor afecţiuni intestinale se practică administrarea intrarectală a amestecului de gaze oxigen-ozon. Ozonul, dizolvat în soluţie fiziologică, este cu succes utilizat în peritonite cu scop de sanare a cavităţii abdominale, iar apa distilată ozonată – în chirurgia maxilară etc.

În ultimul deceniu, pe prim plan s-au situat metodele ce ţin de administrarea parenterală (intravenoasă, intramusculară, intraarticulară, subcutanată) a dozelor terapeutice de ozon – ozonoterapia sistemică. Pentru administrarea intravenoasă, se utilizează ozonul dizolvat în soluţie fiziologică sau în sângele bolnavului. De menţionat că concentraţia terapeutică a ozonului la administrarea parenterală este considerabil mai mică decât cea toxică. În practica medicală de peste hotare, pentru introducerea parenterală a ozonului se utilizează, cu predilecţie, autohemoterapia minoră şi majoră. În ţara noastră, se practică, preponderent, soluţiile fiziologice ozonate. Ozonoterapia se aplică cu succes, practic, în toate domeniile medicinei: în tratamentul afecţiunilor inflamatorii acute şi cronice, sepsis, infecţii virale, boli reumatice, dereglări circulatorii, intoxicaţii de diversă etiologie, în practica dermato-venerologică şi stomatologică, reabilitarea medicală, cosmetologie ş.a.

Efectul terapeutic al ozonului, administrat parenteral, nu este condiţionat de acţiunea directă a ozonului asupra microorganismelor, toxinelor sau asupra celulelor patologic modificate, ci de activarea sau corelarea unui şir întreg de procese biochimice. Ozonoterapia sistemică se caracterizează prin efect imunomodulator pronunţat, cu o capacitate de activare a sistemelor, de protecţie, antioxidant şi detoxifiant al orga-nismului, de intensificare a microcirculaţiei şi respiraţiei tisulare etc, adică contribuie la îmbunătăţirea homeostazei organismului.

"Durata de viaţă" a ozonului în mediile biologice este extrem de redusă din cauza reactivităţii ridicate. Deosebit de rapid ozonul interacţionează cu legăturile duble ale acizilor graşi nesaturaţi şi cu esterii lor complecşi cu formarea grupelor biologice funcţional active – ozonide. O serie de cercetări clinice şi de laborator sugerează ideea că în ozonoterapia sistemică metaboliţii activi sunt reprezentaţi de ozonide. Ozonidele reprezintă oxidanţi slabi, mult mai slabi decât peroxidul de hidrogen. Mecanismul activităţii fiziologice a ozonidelor în organism depinde de cinetica unui număr mare de reacţii fermentative care până în prezent este puţin studiat.

Reacţiile adverse ale ozonoterapiei, în mare parte, sunt ca o continuare a acţiunii ei terapeutice. De aceea, ozonul este contraindicat pacienţilor cu hipocoagulabilitate a sângelui, ictus hemoragic şi alte hemoragii interne, hipertireotoxicoză şi spasmofilie. Extrem de rar se întâlneşte reacţia de hipersensibilitate la ozon (mai exact la ozonide) – Ig E mediată. Varietatea de acţiune terapeutică a ozonului şi numărul nesemnificativ de contraindicaţii determină spectrul larg de întrebuinţare clinică.

CAPITOLUL I. CERINȚELE FAȚĂ DE DOTAREA TEHNICĂ ȘI METODELE OZONOTERAPIEI

1. Dotarea tehnică

Dotarea tehnică a ozonoterapiei poate influența decizia personalului medical în privința aplicării acestei metode de tratament. Echipamentul medical pentru ozonoterapie trebuie să includă un ozonator cu răcire aeriană și un sistem care să deschidă, să regleze viteza și să închidă fluxul de gaze. Este de dorit să se efectueze măsurarea vitezei fluxului de gaze, deși nu este o cerință obligatorie, dar, în orice caz, este necesar un contor de apreciere a vitezei fluxului ce informează medicul despre funcționarea normală a sistemului.

Concentrația ozonului în amestecul de gaze la ieșirea din ozonator e necesar să varieze într-un diapazon larg – de la câteva unități până la maximum – nu mai jos de 70–80 mg/l. În plus, ea trebuie ușor să se regleze și să se măsoare în acest diapazon. Numai în așa caz instalația poate să asigure aplicarea tuturor metodelor cunoscute în ozonoterapie.

Instalațiile, unde concentrația ozonului se determină după un șir de parametri indirecți (după fluxul ozonului în lanțul de alimentare al ozonatorului, tensiunea, etc.), din cauza comiterii erorilor mari în asemenea calcule, pot fi recomandate doar pentru o utilizare limitată în practica medicală contemporană. Temperatura mediului ambiant, variația frecvenței și a tensiunii în rețeaua electrică, viteza fluxului de gaze, modificarea cantității de impurități (de exemplu a apei) în oxigen pot influența semnificativ concentrația ozonului sintetizat.

Utilizarea soluțiilor fiziologice ozonate prevede existența unui contor de măsurare a concentrației ozonului în apă. Concentrațiile ozonului dizolvat în diferite soluții fiziologice, în condiții absolut identice de saturare a lor cu fluxul de gaze, pot varia destul de mult. Concentrația stabilă a ozonului în apă depinde de conținerea în ea a unor microimpurități de natură organică, de pH-ul și temperatura soluției, caracteristicile geometrice și ale pereților vasului.

Și, în sfârșit, la ieșirea din instalație a fluxului de gaze, trebuie să fie montat un anihilator al ozonului neutilizat care asigură, la o exploatare neîntreruptă, timp de mai multe ore, a instalației, o concentrație a ozonului la locul de muncă mai mică de 0,1 mg/m^3).

Cerinţele sus-enumerate, în opinia autorilor, sunt absolut necesare la întrebuinţările medicale a instalaţiilor de ozonare contemporane. La ele se pot alătura un şir de doleanţe, şi anume: exploatarea instalaţiei trebuie să fie simplificată până la maximum, lucru posibil de obţinut prin integrarea controlului asupra instalaţiei, bazate pe microprocesoare moderne. Plus la aceasta, este de dorit ca în instalaţie să fie montat un timer care ar simplifica un complex de operaţii tehnice. Desigur, completul de bază al ozonatorului medical trebuie să includă un set de dispozitive, menite să asigure utilizarea metodelor existente ale ozonoterapiei.

1.1 Metodele ozonoterapiei

Cele mai răspândite metode de utilizare a ozonului cu scop curativ sunt aplicarea externă a ozonului în stare gazoasă, insuflaţii rectale cu ozon autohemoterapia majoră şi minoră cu ozon, utilizarea soluţiilor fiziologice ozonate, administrarea apei distilate ozonate, uleiului ozonat şi introducerea subcutanată a ozonului gazos.

Administrarea externă a ozonului gazos

Istoric, aceasta este prima metodă de administrare a ozonului în medicină. Pentru prima dată ozonul a fost utilizat de A. Wolff în a. 1915, în timpul primului război mondial, sub formă de ozonoterapie locală a plăgilor, fistulelor şi arsurilor. În urma terapiei au fost obţinute rezultate destul de bune, însă materialele utilizate în acele timpuri (cauciucul) împiedicau răspândirea acestei metode, deoarece cauciucul, venind în contact cu amestecul de gaze oxigen-ozon, se fisura şi se dezintegra.

În prezent, catedra dispune de diverse materiale polimere rezistente la acţiunea ozonului, de aceea, această metodă de ozonoterapie este larg întrebuinţă în plăgile cu vindecare slabă, arsuri, asocierea infecţiei secundare, afecţiuni micotice sau de radiaţie, infecţii herpetice şi gangrenă. Aplicarea ozonului durează 3–20 minute. Doza ozonului variază de la 10 până la 80 mg/l. Dozele mari de ozon se utilizează pentru dezinfecţii, în timp ce concentraţiile mici favorizează epitelizarea şi regenerarea.

Insuflaţii rectale cu ozon

E. Payr în a. 1935 şi Auborg în a. 1936 au fost cei care pentru prima dată au utilizat administrarea rectală a amestecului de gaze ozon-oxigen pentru tratamentul colitelor ulceroase şi fistulelor. În acelaşi timp, s-a observat şi un efect benefic al terapiei asupra proctitei şi hemoroizilor. Actualmente, insuflaţiile rectale ale amestecului de gaze ozon-oxigen

este întrebuinţată în diverse afecţiuni intestinale, prin irigaţii cu amestec ozon-oxigen cu ajutorul pungilor de plastic în condiţii de presiune ridicată.

Acestă metodă a ozonoterapiei favorizează restabilirea echilibrului florei intestinale şi supresia microorganismelor patogene.

Se utilizează ozonul în concentraţii de la 5 până la 60 mg/l. Pentru a evita traumarea peretelui intestinal, este necesar de a menţine o presiune a gazului nu mai mare de 0,1 – 0,2 bar.

Autohemoterapia majoră cu ozon

Este o metodă în care un anumit volum de sânge integral de la pacient se amestecă, extracorporal, cu un volum cunoscut de amestec de gaze ozon-oxigen. Drept urmare, se obţine sânge cu o anumită concentraţie de amestec de gaze ozon-oxigen dizolvat în el.

Practic, aceasta se face în modul următor: de la bolnav se colectează 50–100 ml de sânge venos care se amestecă cu o doză de amestec de gaze ozon-oxigen, în aşa mod ca concentraţia ozonului în sângele prelucrat să fie de 3–5 mg/l. Ulterior, sângele ozonat se picură bolnavului înapoi utilizând acelaşi ac.

Ozonul, nimerind în sânge, se află acolo doar câteva secunde, întrucât momentan intră în reacţie chimică, cu formarea concomitentă a diferitor peroxizi care posedă efect terapeutic. Autohemoterapia majoră se practică preponderent peste hotare şi se întrebuinţează într-un şir de forme nozologice despre care se va vorbi în continuare.

Soluţia fiziologică ozonată

Pentru ozonare, de obicei, se utilizează soluţia fiziologică de clorură de natriu prin care se trece amestecul de gaze ozon-oxigen până la obţinerea în soluţie a concentraţei ozonului de 4–6 mg/l.

Autohemoterapia minoră cu ozon

Această metodă a ozonoterapiei constă în amestecarea a 10 ml de sânge venos de la bolnav cu amestecul de gaze ozon-oxigen de o anumită concentraţie, astfel ca să se obţină concentraţia ozonului în sângele prelucrat de 3–5 ml/l. Apoi, sângele se introduce intramuscular. Autohemoterapia minoră se întrebuinţează în diverse stări alergice, astmul bronşic, piodermii şi furunculoze. Metoda este simplă şi are efectivitate remarcabilă.

Apa distilată ozonată

Ozonul este de aproximativ 10 ori mai solubil în apă decât oxigenul. În apa bidistilată, ozonul îşi păstrează concentraţia timp de

9–10 ore (pH-ul – 7,0; t – 20^{0}C). La temperatura de 0^{0}C acest timp se dublează.

Se utilizează apa cu concentraţia ozonului de 5–7 mg/l. Apa ozonată se întrebuinţează pe larg în practica stomatologică. Intern, apa ozonată se recomandă în gastrite, în colite se administrează sub formă de clisme. Apa ozonată se administrează şi în alte afecţiuni ale tractului gastrointestinal. Apa se bea pe nemâncate, îndată după ozonare sau nu mai târziu de o oră din momentul ozonării.

Uleiul ozonat

Pentru ozonare se întrebuinţează diferite uleiuri vegetale. Uleiul ozonat se utilizează atât intern, cât şi extern. Este o metodă destul de larg aplicată datorită simplităţii şi accesibilităţii sale. Păstrat în frigider, într-un vas întunecat, uleiul ozonat îşi menţine activitatea până la un an.

Efectul terapeutic, la utilizarea acestei metode, se realizează prin peroxizii care se formează în ulei sub acţiunea ozonului. Intern, uleiul se administrează sub formă de capsule, câte 1–2 de 2–3 ori pe zi cu 30 minute până la masă.

Administrarea subcutanată a ozonului

Activitatea destul de înaltă a ozonului introdus subcutanat a fost evidenţiată încă în aa. 1935–1936. Deosebit de demonstrativ a fost succesul metodei ozonoterapiei în furunculoză. Eficacitate înaltă au injecţiile subcutanate ale ozonului la bolnavii cu dereglarea locală a microcirculaţiei şi afecţiuni ale pielii. Concomitent, în afară de impactul local, s-a observat o dinamică pozitivă din partea întregului organism care se exprimă prin creşterea capacităţii de muncă, ameliorarea stării generale şi a statusului neuropsihic. O variantă de administrare subcutanată a ozonului este injectarea deliberată în punctele de acupunctură ce conduce la manifestarea rapidă şi pe termen lung a acţiunii analgetice a ozonului cu ameliorarea troficii tisulare şi a capacităţii de regenerare. Asocierea acupuncturii şi ozonoterapiei se soldează cu potenţarea reciprocă a ambelor metode.

Balneoterapia

Această metodă a ozonoterapiei se întrebuinţează cu scop de ameliorare a circulaţiei sistemice, de inhibare a florei patogene, de vindecare a rănilor şi arsurilor. Concentraţia ozonului în baie, prin această metodă, constituie aproximativ 1mg/l. Balneoterapia nu s-a bucurat de o răspândire largă, în legătură cu faptul că aici este necesar un echipament destul

de complicat şi persistă pericolul inhalării ozonului gazos care se evaporă din apă.

Prelucrarea sângelui donatorilor

Ozonul se poate utiliza şi pentru sterilizarea sângelui donatorilor. Cu acest scop se amestecă 500 ml de sânge integru cu 100 ml de amestec de gaze ozon-oxigen (concentraţia ozonului fiind 4–5 mg/l). A fost evidenţiat efectul virusocid, fără deteriorarea anumitor elemente celulare. Această metodă se utilizează cu succes pentru profilaxia hepatitelor virale şi HIV-infecţiilor la recipienţi.

Ozonoterapia în afecţiunile articulare

Mulţi autori accentuează rezultatele pozitive în urma administrării ozonului în tratamentul diverselor afecţiuni articulare. În patologiile date, ozonul se introduce intraarticular şi în ţesuturile periarticulare, de asemenea, se practică autohemoterapia majoră şi minoră cu ozon introducerea intravenoasă a soluţiei fiziologice ozonate. Deseori aceste metode se combină.

CAPITOLUL 2. EFECTELE ACŢIUNII OZONOTERAPIEI

Pentru prima dată despre ozon a declarat fizicianul olandez Mack Von Marum în anul 1785. În timpul experimentelor asupra unei puternice instalaţii de electrizare, el urmărea cum la trecerea unei scântei electrice prin oxigen apărea o substanţă gazoasă cu miros specific şi cu proprietatea de a distruge mercurul. În 1832, Christian Fredrich Chonbein, profesor la Universitatea din Bazell, a publicat o carte cu titlul "Obţinerea ozonului prin metode chimice". Tot el a denumit acest gaz *ozon* de la cuvântul grecesc "miros". Chonbein a descoperit capacitatea ozonului de a interacţiona cu substratele bioorganice la nivelul legăturilor duble. Cercetările ulterioare ale proprietăţilor ozonului sunt legate de următoarele personalităţi: Andrius Mariniak şi De-la-Riva, Frelis şi Bekerel care au demonstrat posibilitatea transformării oxigenului în ozon. În 1848, Hant şi-a expus presupunerea că ozonul este oxigenul tri-atomar. În 1857, cu ajutorul "tubului modern al inducţiei magnetice" creat de Verner fon Simens, a fost construită prima instalaţie tehnică pentru ozon. Prima dată instalaţia a fost folosită pentru epurarea apei potabile. De atunci, prin ozonare se obţine prin metode industriale apa potabilă igienică curată şi estetic acceptată. Doar peste o sută de ani, în 1957, I. Hansler a creat primul generator medical al ozonului care a lărgit limitele ozonoterapiei graţie posibilităţii dozării exacte a amestecului de gaze ozon-oxigen. În 1876, V.N. Cemezov, pentru prima dată în Rusia, în Universitatea din Cazani a efectuat cercetări ştiinţifice în privinţa acţiunii ozonului asupra ţesuturilor. La trecerea ozonului prin canalele ţesutului celular adipos subcutanat, el a observat mai întâi efectul vasoconstrictor, iar apoi vasodilatator, de deshidratare şi blocare a nervilor periferici. S-a constatat că ozonul este capabil să reacţioneze cu majoritatea substanţelor de natură organică şi neorganică până la oxidarea lor completă, adică până la formarea apei, oxidului de carbon şi oxizilor superiori ai altor elemente. În privinţa substanţelor biologice, s-a constatat o acţiune selectivă a ozonului asupra conexiunilor ce au legături duble şi triple. La ele se referă proteinele, aminoacizii şi acizii graşi nesaturaţi care intră în componenţa complexelor lipoproteice ale plasmei şi bistratului lipidic al membranelor celulare. Reacţiile cu aceşti compuşi stau la baza efectelor biologice ale ozonoterapiei şi au însemnătate patogenetică în diverse afecţiuni.

Sub conducerea academicianului USSR B. A. Coroliov şi altor oameni de ştiinţă ai Academiei de Stat de Medicină din Nijegorodsk, a fost elaborată o nouă metodă de ozonoterapie – introducerea intravenoasă a soluţiilor saturate. În octombrie 1977, a avut loc primul experiment în baza acestei metode asupra unui câine, iar în aprilie 1979, pentru prima dată în lume, soluţia cardioplegică a fost introdusă în curentul sangvin coronarian la o pacientă operată pentru un defect înnăscut al cordului. În noiembrie 1986, pentru prima dată s-a efectuat ozonarea circulaţiei în mod artificial în timpul protezării valvei mitrale. Pe parcursul studierii noii metode şi a mijloacelor tehnice de utilizare a ozonului, au fost elaborate abordări metodice de administrare parenterală a soluţiilor ozonate în terapia transfuzională, de prelucrare a sângelui ozonat pentru transfuzii şi autotransfuzia sângelui bolnavilor în perioada postoperatorie şi după terapie intensivă.

A fost descoperit un şir de mecanisme importante de acţiune a ozonului, care determină efectul patogenetic al ozonoterapiei.

În 1989, A. V. Zmâzgova a dezvoltat o metodologie de aplicare a ozonului medical în patologiile infecţioase. Tot dumneaei a fost prima din Rusia care a iniţiat utilizarea largă, în calitate de ozonoterapie sistemică, a autohemoterapiei (MAT) majore cu ozon.

Efectele bactericid, virusocid şi fungicid ale ozonului

La utilizarea externă a concentraţiilor masive de ozon gazos şi a soluţiilor ozonate se manifestă proprietăţile acestuia puternic oxidante împotriva substratului bioorganic al microorganismelor.

Principala ţintă a acţiunii biodistructive a ozonului este membrana plasmatică a celulelor. Modificarea, indusă de ozon, a conţinutului intracelular (oxidarea proteinelor citoplasmatice, dereglarea funcţiilor organitelor), se pare că e mediată de acţiunea oxidanţilor secundari – produşii ozonolizei lipidelor membranare. La acţiunea ozonului asupra membranelor celulare, oxidarea lipidelor din ea are loc, preponderent, după mecanismul ozonolizei legăturilor duble. Efectele ozonului se adresează, în primul rând, sectoarelor mai polarizate ale membranelor. Aceasta nu se datorează afinităţii mai mari a ozonului faţă de ele, ci accesibilităţii lor mai mari din partea fazei apoase extracelulare. Cauza nemijlocită a pieirii bacteriilor, la acţiunea ozonului, este deteriorarea locală a membranei plasmatice, ceea ce conduce la pierderea viabilităţii celulelor bacteriene şi/sau a capacităţii lor de reproducere.

La fungi, principalul motiv este dereglarea homeostazei intracelulare drept consecinţă a dereglării proprietăţilor de barieră a membranei plasmatice. Studiile electrono-microscopice au evidenţiat formarea, sub acţiunea ozonului, a conexiunilor transversale protein-proteice, protein-lipidice în procesele de oxidare a lipidelor. Unul dintre agenţii de legătură poate fi dialdehida malonică. Acest lucru confirmă faptul că la o doză letală pentru Candida celulele longitudinale ale membranelor se înlocuiesc cu cele transversale, ceea ce are drept urmare modificarea rapidă a ultrastructurii membranei plasmatice. Este important că moleculele de ozon nu interacţionează numai cu componentele membranei superficiale, dar, modificând permeabilitatea ei, conduce, în 10–20 minute, la distrugerea organitelor intracelulare.

Nu poate fi exclus nici acel mecanism pe care organismele vii îl utilizează pentru eliminarea antigenelor străine care constă în acţiunea radicalilor liberi ai oxigenului, formaţi în timpul descompunerii ozonului în mediul acvatic. Anume prin prezenţa radicalului hidroxil foarte reactiv se explică efectul distructiv al ozonului asupra majorităţii microorganismelor. Astfel, prin experimente in vitro, M. Carpendalle (1993) a constatat că ozonul gazos ucide aproape toate tipurile de bacterii gram-pozitive şi gram-negative, viruşi, ciuperci şi protozoare. Conform datelor unor autori concentraţiile ozonului de 1–5 mg/l conduce la o eradicare de 99,9% a E.coli, Streptococcus faecalis, Mycobacterium tuberculosum, Cryptosporidium parvum, Varavium ş.a. timp de 4–20 minute. In vitro, la o concentraţie de 0,1 mg/l, chiar şi pentru distrugerea sporilor extrem de rezistenţi ai Penicilium notatum este nevoie de 15–20 minute.

Într-un studiu, efectuat in vitro, au fost cercetate proprietăţile bactericide ale apei distilate ozonate cu concentraţia ozonului de 4 mg/l. S-a constatat că are loc o inhibare completă a creşterii coloniilor de Staphylococcus, Pseudomonas aeruginosa şi bacililor enterici, Proteus şi Klebsiella în 10^3–10^4 U/ml. La un număr mai mare de microorganisme (aproximativ 10^5–10^7 U/ml), se observă o inactivare incompletă a microorganismelor. Subliniind efectul bactericid pronunţat al ozonului asupra florei gram-pozitive din plăgile purulente şi ulcerele trofice, a fost înregistrat, de rând cu o scădere în dinamică a rezistenţei microorganismelor la ozon, şi o creştere a sensibilităţii lor la antibiotice. Este importantă suprimarea marcată a activităţii exotoxinei Staphilococului aureus şi exo- şi endotoxinei Pseudomonas aeruginosa. A fost demonstrată creşterea

sensibilității bacteriei la acțiunea bactericidă a complementului sub influența ozonului. Soluțiile de ozon sunt foarte eficiente împotriva St. aureus, rezistente la meticilină. De asemenea, s-a descoperit o puternică acțiune virusocidă împotriva enteroviruşilor şi a virusului poliomielitei.

Conform datelor lui Bolton (1982), virusurile incapsulate sunt mai sensibile la acțiunea ozonului, decât cele neincapsulate. Acest lucru se explică prin faptul că capsula conține o mulțime de lipide (de ex., virusul herpesului până la 22%) care ușor interacționează cu ozonul. Descoperirea cea mai importantă a fost evidențierea efectului antiviral al ozonului asupra culturii de limfocite infectate cu virusul HIV–1 (Freberg, Carpendale, 1988). În a. 1989 Wagner a confirmat rezultatele obținute.

La introducerea ozonului în sânge prin intermediul diverselor tehnologii, efectul antiviral se datorează unor mecanisme mult mai complexe.

Mecanismul de inactivare a virusului HIV, cercetătorii îl explică prin următoarele momente:

1. Distrugerea parțială a anvelopei virale şi pierderea proprietăților sale.
2. Inactivarea enzimei reverstranscriptaza, în consecință are loc inhibarea procesului de transcriere şi translare a proteinelor şi corespunzător de formare a noilor celule virale.
3. Dereglarea capacității virusului de a se cupla cu receptorii celulelor-țintă.

Potrivit lui Viebahn, molecula electrofilă de ozon poate interacționa cu o pereche de electroni liberi ai azotului în N-acetilglucozamine care se găsesc în receptorii virali din celula-gazdă; aceasta reduce sensibilitatea celulelor la virusi şi înlătură fenomenul de dependență. S-a constatat, de asemenea că ozonul poate inactiva virusul atât extracorporal, cât şi intracelular.

În plus, numeroase infecții care însoțesc HIV s-au dovedit a fi rezistente la antibiotice, dar care pot fi inactivate de ozon în concentrații netoxice pentru celule.

Un rol important îl joacă impactul ozonului asupra sistemului de apărare nespecifică a organismului (activarea fagocitozei, creşterea sintezei de citokine – interferonului, interleukinei, factorului de necroză tumorală), precum şi asupra componentelor imunității umorale şi celulare.

Efectul bactericid al uleiurilor vegetale ozonate se datorează prezenței ozonidelor care se formează în urma reacțiilor ozonului la nivelul legăturilor duble din acizii graşi. Se consideră că, datorită legăturii de

oxigen a ozonidelor, acizii graşi nesaturaţi "se aşază" pe receptori pentru microorganisme şi îi blochează. Cel mai pronunţat efect bactericid îl posedă uleiul cu numărul de peroxidare 2,5–3 mii. Dar chiar şi la o diluare a soluţiei uleioase de 10, 20, 50 şi 100 de ori, aceasta îşi păstrează efectul de sterilizare împotriva microorganismelor. A fost descoperit efectul său asupra culturilor de T. rubrum, I. interdigitale, mucegaiului şi Candida. Efectul terapeutic este prezent în micoza picioarelor, onicomicoză, candidoza plicilor cutanate şi epidermofiţia inghinală.

Activarea metabolismului

În cadrul studiilor efectuate în ultimii ani, s-a constatat că utilizarea ozonului majorează captarea glucozei de către ţesuturi şi organe, reduce conţinutul de metaboliţi oxidaţi din plasmă, îmbunătăţeşte microcirculaţia şi proprietăţile reologice ale sângelui, măreşte volumul de oxigen din plasmă şi facilitează cedarea oxigenului celulelor de către oxihemoglobină şi, ca urmare a acestor importante mecanisme antihipoxice, se reduce severitatea hipoxiei tisulare.

Soluţiile de perfuzie ozonate menţin o viteză relativ înaltă a fluxului sangvin în patul microcirculator, previn dezvoltarea parezei tonusului vascular – a arteriolelor şi venulelor, cu reducerea semnificativă a numărului capilarelor funcţionale şi creştereà celor plasmatice, de asemenea, au o influenţă pozitivă asupra metabolismului eritrocitelor, prevenind adeziunea lor intracelulară şi cresc rezistenţa membranei, preîntâmpină formarea unui număr mare de celule cu forme distructive sau modificate şi agregarea acestora.

În ficat, ozonul, intensifică procesele de utilizare a glucozei, acizilor graşi şi glicerolului, măreşte intensitatea reacţiilor de fosforilare oxidativă, normalizează nivelul de ATP la o activitate înaltă a gluconeogenezei. Exercitând un efect pozitiv asupra metabolismului ficatului şi rinichilor, ozonarea reduce gradul de exprimare a modificărilor distrofice în aceste organe în timpul circulaţiei sangvine artificiale, şi, măreşte rezistenţa membranelor organitelor intracelulare din hepatocite şi nefrocite.

Perfuzia de soluţie fiziologică ozonată în cadrul şocului hemoragic, sporeşte răspunsul adaptativ al sistemului cardiorespirator. Ozonul, îmbunătăţind metabolismul miocardului, măreşte contractilitatea şi funcţia de pompă a cordului; majorând nivelul serotoninei în sânge, reduce frecvenţa respiraţiei şi creşte volumul respirator.

Timp de mai mulţi ani au fost efectuate cercetări asupra proceselor biochimice care s-au dovedit a fi sensibile la doze mici de ozon, indiferent de metoda de introducere a lui în organism. În calitate de obiect de studiu au fost folosite animalele experimentale, sângele integru şi organele izolate.

Mai detaliat studiate au fost reacţiile ozonului cu acizii graşi nesaturaţi şi anume a aderării sale la nivelul legăturilor duble 13 – bipolare cu formarea ozonidelor. Având în vedere dispunerea compactă a lipidelor şi proteinelor în biomembrane, anume membranele plasmatice servesc drept principala ţintă a ozonului, luând în considerare conţinutul sporit al acizilor graşi nesaturaţi şi esterilor lor, cea mai mare parte a ozonului injectat este consumat cu legăturile -C=C- cu formarea grupelor biologic funcţional active – ozonidele. Savanţii japonezi au demonstrat, studiind in vitro, cu ajutorul metodei H-RMN că la ozonarea uleiului de măsline legătura dublă a trigliceridelor se transformă în ozonide fără formarea produşilor de degradare a ozonidelor (aldehide şi acizi carboxilici).

Utilizând cromatografia lichidiană de înaltă prformanţă, este posibilă cuantificarea acestor compuşi. Întrucât dozele ozonului introdus sau din componenţa sângelui sau a serului fiziologic sunt atât de mici în comparaţie cu multitudinea structurilor din organism, nu este posibilă explicarea efectului ozonoterapiei prin intermediul reacţiilor nemijlocite cu toate membranele. Aparent, se include mecanismul triger al ozonidelor care declanşează sinteza diferitor substanţe biologic active sau se activează enzimele primare.

În prezent, sunt cunoscute două modalităţi de bază de declanşare a reacţiilor intracelulare care sunt însoţite de un anumit răspuns fiziologic:

1. prin interacţiunea cu receptorii pentru hormoni;
2. prin modificarea structurii bistratului lipidic membranar cu includerea ulterioară a mesagerilor secundari intracelulari care transmit semnalul spre genom.

Prin interacţiunea cu componentele lipidice ale membranelor celulare şi formarea, în urma ozonolizei, a diferitor compuşi pe membrane, inclusiv a ozonidelor, pot fi explicate efectele reglatoare ale ozonului. Anume fosfolipidele membranare servesc drept punte de legătură între receptorii membranari şi primul mesager secundar în sistemul adenilatciclazic care controlează activitatea lipazei şi fosfolipazei.

Cercetările efectuate cu scop de studiere a spectrului de proteine plasmatice la animalele experimentale nu au depistat modificări în coraportul fracţiilor proteice, ceea ce indică că concentraţiile mici de ozon nu afectează structura proteinelor. Concomitent, la pacienţii, cu afecţiuni inflamatorii ale feţei şi gâtului, după un curs de terapie cu ozon, s-a remarcat normalizarea funcţiei proteinsintetizante a ficatului, adică creşterea cantităţii de albumină şi reducerea cantităţii proteinelor fazei acute.

În timpul ozonării are loc deplasarea echilibrului între formele redusă şi oxidată a NAD-ului în direcţia formei oxidate, extrem de necesară pentru realizarea procesului de beta-oxidare a acizilor graşi. Acetil-Co-A, formată astfel, se include în Ciclul Krebs. NAD-ul deţine un loc major în oxidarea şi decarboxilarea piruvatului. Ca urmare, mulţi autori au remarcat reducerea nivelului de lipide, glucide şi a unui şir de produse neoxidate.

NAD – H_2, format în şuntul pentozofosfat, se oxidează în NAD. În consecinţă, prin activarea reacţiilor enzimatice creşte semnificativ nivelul de 1,3-difosfoglicerat. O urmare oricărei majorări a 1,3-DPG este creşterea nivelului 2,3-DPG. Astfel, ozonoliza induce o cascadă de reacţii care se soldează cu creşterea nivelului de 2,3-DPG şi a numărului ionilor de hidrogen. Creşterea 2,3-DPG are un rol major în manifestarea efectului terapeutic al ozonului, deoarece acest compus facilitează eliberarea oxigenului din oxihemoglobină: $HbO_2 + 2,3\text{-DPG} \rightarrow Hb\ 2,3\text{-DPG} + O_2$

Cele expuse mai sus demonstrează că ozonoterapia asigură o livrare mai intensă a oxigenului către ţesuturile insuficient irigate cu sânge, fapt confirmat prin analiza compoziţiei gazelor sangvine.

Studiile îndelungate asupra gazimetriei sangvine au evidenţiat reducerea PaO_2 de la nivelul normal (40 mmHg) până la 20 mmHg şi chiar mai jos. Acest lucru înseamnă că în ţesuturile cu un aport insuficient de sânge se eliberează mai mult oxigen – acest efect este imposibil de realizat cu ajutorul medicamentelor.

Creşterea suplimentară a numărului ionilor de hidrogen, datorită proprietăţilor de tampon crescute a oxihemoglobinei, are, de asemenea, efect de dezoxigenare cunoscut ca "efectul bor".

Activarea proceselor metabolice contribuie la acumularea în eritrocite a compuşilor macroergici – ATP. Drept urmare, se restabileşte activitatea pompei de transport K–Na–ATP-azei ce normalizează raportul dintre cationii intra- şi extracelulari necesari pentru menţinerea potenţia-

710639

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie «Nicolae Testemiţanu»

lului electrolitic de repaus al membranei celulare, încărcăturii ei superficiale şi, prin urmare, a proprietăţilor de agregare care le definesc pe cele reologice ale sângelui. În plus, în cercetările noastre a fost stabilită o creştere a deformabilităţii eritrocitelor, deci a proprietăţilor elastico-vâscoase ale membranei care a fost estimată prin metoda aspiraţiei cu pipeta, după măsurarea tensiunii izotrope şi elasticităţii membranei.

Deformabilitatea eritrocitelor depinde de starea activităţii reţelei de spectrină şi de interacţiunea ei cu bistratul lipidic. Rezultatul final a fost ameliorarea remarcată de mulţi autori a proprietăţilor reologice ale sângelui ce reprezintă o parte importantă a eficienţei tratamentului cu ozon. Prelucrarea suspensiei de eritrocite cu ozon de o anumită concentraţie a redus vâscozitatea bistratului lipidic membranar, demonstrat prin metoda de fluorescenţă cu ajutorul sondei de piren.

În experimentele in vitro a fost demonstrată posibilitatea interacţiunii ozonului cu aminoacizii care sunt precursorii substanţelor biologic active (dopaminei, noradrenalinei, acetilcolinei). Ei livrează rapid acizii graşi care îndeplinesc un rol principal în activitatea musculară, mobilizează glucoza în calitate de energie pentru creier.

Activarea sistemelor pro- şi antioxidante ale organismului

Activarea sistemelor pro- şi antioxidante ale organismului reprezintă unul dintre principalele efecte biologice ale ozonoterapiei ce se realizează prin influenţa asupra membranelor celulare şi constă în normalizarea balanţei dintre nivelul produşilor oxidării peroxidice şi sistemul de protecţie antioxidant. Ca răspuns la introducerea ozonului în ţesuturi, are loc creşterea compensatorie, în primul rând, a activităţii enzimelor antioxidante – superoxiddismutazei, catalazei şi glutationperoxidazei, în principal, în miocard, ficat, eritrocite şi alte ţesuturi.

Activarea reacţiilor metabolice ale oxidării glucidelor şi acizilor graşi liberi conduce la acumularea NAD-H_2 şi NADP-H_2, aceştia fiind donori de protoni pentru restabilirea componentelor oxidate ale sistemului antioxidant neenzimatic (glutation, vit. E, acidul. ascorbic). Prin metoda semiluminiscenţei se determină activitatea antioxidantă totală a plasmei sângelui sau a omogenatelor ţesuturilor organelor. În baza determinării activităţii proceselor de oxidare a lipidelor şi sistemului antioxidant, au fost alese şi justificate concentraţiile ozonului pentru diferite stări patologice în practica ginecologică şi oncologică – asocierea chimioterapiei cu ozonoterapia. Doza posibilă a ozonului injectat se determină în funcţie de

capacitatea sistemului de protecţie antioxidant al organismului. Administrarea antioxidanţilor exogeni cu calcularea preliminară a dozei este necesară numai în cazul concentraţiilor mari ale ozonului.

Efectul antiinflamator al ozonului

S-a constatat că ozonul este capabil să oxideze compuşii ce conţin legături duble, în particular, acidul arahidonic (20:4) şi prostaglandinele ce se sintetizează din el – substanţe biologic active, implicate în dezvoltarea şi menţinerea procesului inflamator. În plus, ozonul reduce gradul hipoxiei tisulare şi restabileşte procesele metabolice în ţesuturile afectate la locul inflamaţiei, de asemenea corectează pH-ul şi echilibrul electrolitic. Pe aceasta se bazează efectul antiinflamator.

Efectul analgetic al ozonului

În multe stări patologice şi în special în pezenţa proceselor inflamatorii (artrită, reumatism) este bine pronunţat efectul analgetic al ozonului, condiţionat de aportul treptat al oxigenului în zona inflamaţiei şi oxidării mediatorilor durerii care se formează la locul leziunii tisulare şi sunt implicate în transmiterea semnalelor nociceptive către SNC. Prin aceasta se explică anihilarea, de către ozon, a durerii acute în traume şi procese inflamatorii.

În cuparea sindroamelor algice cronice un rol important are restabilirea echilibrului dintre procesele de peroxidare a lipidelor şi sistemul antioxidant de protecţie, precum şi activarea sistemului mediator antinociceptiv. Ca urmare, are loc reducerea cantităţii produselor moleculare toxice de peroxidare a lipidelor (dialdehidei malonice şi bazelor Schiff) în membranele celulare care modifică funcţia enzimelor intramembranare implicate în sinteza de ATP şi menţinerea activităţii vitale a ţesuturilor şi organelor, lucru ce poate fi observat în multe afecţiuni cronice, însoţite de sindromul algic.

Efectul de detoxifiere a ozonului

Efectul de detoxifiere este pronunţat şi se manifestă prin optimizarea sistemului microsomal al hepatocitelor şi intensificarea filtrării renale. Metabolismul hepatocitelor, de asemenea, suportă modificări sub influenţa ozonului. Este de remarcat faptul că în celulele hepatice are loc acumularea citocromului P_{450}, a catalazelor, creşterea numărului granulelor de glicogen care sunt antioxidanţi importanţi, se măreşte timpul de funcţionare al ATP-ului. La baza restructurării metabolice stau modificările morfofuncţionale ale hepatocitelor: hiperplazia peroxizomilor, nor-

malizarea dispoziţiei elementelor structurale ale reticolului endoplasmatic neted, scade gradul modificărilor distrofice. Graţie activităţii şi mecanismelor lor interdependente, are loc ameliorarea multor funcţii ale ficatului, inclusiv de detoxifiere.

În rinichi, ozonul intensifică procesele de utilizare a glucozei, glucozo-6-fosfatului, lactatului, piruvatului cu păstrarea activităţii înalte a gluconeogenezei. Au fost remarcate păstrarea ATP-ului şi creşterea rezistenţei membranelor nefrocitelor. Mulţi cercetători au observat, după o cură de ozonoterapie, scăderea nivelului moleculelor cu masă medie ce caracterizează nivelul de intoxicare a organismului în diverse stări grave.

Efectul asupra sistemului peptidic al organismului în funcţie de concentraţia ozonului

În prezent, sistemul proteolitic, ca unul din sistemele de reglare, atrage atenţie deosebită. Proteinazele, pe de o parte, îndeplinesc funcţia digestiv-distructivă, eliminând din organism structurile proteice anormale şi care şi-au îndeplinit funcţia.

Pe de altă parte, ele participă în activizarea şi funcţionarea sistemelor de coagulare a sângelui, fibrinolitic, calikrein-kininic, renin-angiotensinic, sistemului de proteine a complementului şi apoptozei. Analiza activităţii unui şir de sisteme proteolitice, mai întâi de toate, a evidenţiat interdependenţa lor relaţională cu parametrii de peroxidare a lipidelor şi sistemul antioxidant de protecţie. Introducerea în organism a dozelor mici de ozon se însoţeşte de un efect hipocoagulant, de creşterea activităţii anticoagulante şi fibrinolitice, scăderea nivelului agregării plachetare induse. Dozele înalte de ozon au arătat un efect procoagulant pronunţat asupra componentei plasmatice a hemostazei, ce s-a manifestat prin accelerarea coagulării sângelui pe fundalul unei inactivări rapide a activităţii anticoagulante.

În acelaşi timp, creşte capacitatea de agregare a trombocitelor. Aceasta a demonstrat o corelaţie directă între indicii peroxidării lipidice şi agregarea plachetară indusă.

La doze mici ale ozonului activitatea acestor enzime a crescut, doar în acele organe, unde acestea trebuiau să-şi îndeplinească funcţia, iar la doze mari – în ţesuturile adiacente şi sânge, provocând efecte negative, cum ar fi activizarea lanţului de coagulare a hemostazei, reprezentând factorul declanşator al coagulării.

Proprietăţile imunomodulatoare ale ozonului

Proprietăţile imunomodulatoare ale ozonului au fost evidenţiate pentru prima dată de către Winkler în a. 1989. În a. 1991, profesorul Bocciv a descoperit formarea interferonului de către macrofage sub acţiunea ozonului.

Studiile de lungă durată privind influenţa ozonului asupra statutului imun au dezvăluit proprietăţile sale de a induce sinteza de citokine, fiecare dintre ele îndeplinind o anumită funcţie de protecţie. Astfel, interferonul împiedică pătrunderea virusului în celula gazdă, factorul de necroză tumorală (TNF) este capabil să lizeze celulele cu transformare malignă. Interleukina-1 măreşte temperatura corpului, intensifică sinteza în ficat a proteinei C-reactive, α-1-antitripsinei şi a principalilor antioxidanţi plasmatici – transferina şi ceruloplasmina. În afară de aceasta, interleukina-1 activizează limfocitele T-killer şi limfocitele T-helper. T-helperii, ca răspuns la stimularea interleukinei-1, încep sinteza unui întreg şir de substanţe biologic active – limfokinele ce induc proliferarea limfocitelor T, transformarea limfocitelor T în celule plasmatice cu creşterea sintezei imunoglobulinelor. Majoritatea cercetătorilor au remarcat influenţa efectelor ozonului asupra sistemului imun în funcţie de doza acestuia.

Concentraţiile diminuate ale ozonului contribuie la acumularea pe membranele celulelor fagocitare a monocitelor şi macrofagelor, a compuşilor hidrofili – ozonidele ce stimulează sinteza în aceste celule a diferitor clase de citokine. Citokinele, fiind peptide biologic active, contribuie la activizarea în continuare a sistemului de apărare nespecifică (creşterea temperaturii corpului, sinteza de către ficat a proteinelor de fază activă) şi, în plus, activizează imunitatea umorală şi celulară. Toate împreună contribuie la tratamentul imunodeficienţei secundare.

Concentraţiile mari de ozon înrăutăţesc decurgerea procesului de peroxidare a lipidelor membranare ale aceloraşi celule fagocitare cu acumularea produselor toxice şi solide ale peroxidării lipidice (aldehidei malonice şi bazelor Schiff) care inhibă sinteza de citokine şi, prin aceasta, stopează activizarea limfocitelor T-helper, cu rol de reglare a sintezei imunoglobulinelor (anticorpilor) de către limfocitele B. Acest efect permite susţinerea bolnavilor cu patologii autoimune (poliartrita reumatoidă, scleroza diseminată, sclerodermie) fără prescrierea preparatelor medicamentoase. În lucrările ozonoterapeuţilor germani este demonstrată eficacitatea acestei abordări în tratamentul poliartritei reumatoide, iar în

lucrările clinicienilor autohtoni – în tratamentul sclerozei diseminate, sclerodermiei şi lupusului eritematos sistemic.

Tratamentul complex cu ozon în oncologie

Prima descoperire a fost anunţată de Otto Warburg (Germania, 1966) care susţinea că principala cheie pentru dezvoltarea tumorii este insuficienţa de oxigen la nivel celular. A doua descoperire despre care pentru prima dată a raportat Varro (Germania, 1974) a relevat intoleranţa de către celulele tumorale a peroxizilor.

În a. 1980, F. Sweet şi colegii săi au prezentat dovezi ale efectului inhibant al ozonului asupra celulelor tumorale, în condiţii in vitro. Prin studierea efectelor anumitor concentraţii ale ozonului asupra dezvoltării culturilor de celule tumorale, obţinute din neoformaţiunile maligne ale plămânilor, glandei mamare şi uterului, s-a dezvăluit o suprimare a creşterii de 90%. Totodată, a fost remarcată o capacitate slabă a celulelor tumorale de a compensa explozia oxigenului, în comparaţie cu celulele normale. Rezultatele experimentelor au demonstrat că animalele cărora li s-a administrat amestecul ozon-oxigen au trăit cu 30–38 de zile mai mult decât şoarecii din grupul de control. A fost stabilită supresia selectivă a creşterii tumorale, evidenţiată în carcinom ovarian şi endometrial. Efectul anticancerigen al ozonului, cercetătorii îl explică, de asemenea, prin capacitatea ozonului de a induce eliberarea factorului de necroză tumorală care se implică în distrugerea celulelor tumorale. Pentru celulele maligne este caracteristică predominarea proceselor anabolice asupra celor catabolice, în principal, sinteza proteinelor pentru creşterea şi multiplicarea celulară şi acumularea materialului energetic sub formă de glucoză şi glicogen cu o scădere a consumului de oxigen, capabil să activizeze reacţiile catabolice oxigendependente.

Astfel, datele experimentale preliminare permit susţinerea concluziilor despre intervenţia efectivă a ozonului în procesele radicalilor liberi şi energetice ale celulelor tumorale care provoacă modificări în procesele anabolice şi, în final, moartea ei, după cum demonstrează studiile morfologice.

CAPITOLUL 3. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE ŞI A INFECŢIILOR HERPETICE

3.1. Utilizarea ozonului medical în tratamentul complex al hepatitelor virale

Hepatitele virale reprezintă una dintre principalele probleme ale ocrotirii sănătăţii în toată lumea. Conform datelor OMS peste $^1/_3$ din populaţie este deja infectată cu diferite forme de hepatită virală, iar 5% din ei, adică peste 350 mln de oameni, sunt purtători cronici ai acestei infecţii. Anual, în lume de hepatită virală mor aproximativ 2 mln de oameni, dintre care 100 mii – de forma fulminantă, 300 mii – în timpul formei acute, peste 1 milion de oameni – de ciroză hepatică şi complicaţiile ei, iar 300 mii – de carcinom hepatic.

Tratamentul hepatitelor virale (HV), în special a formelor grave, fulminante şi cronice, este un lucru dificil şi nu întotdeauna se soldează cu succes. Până în prezent, încă nu există un tratament antiviral cu eficacitate înaltă la pacienţii cu afecţiuni virale ale ficatului, iar tratamentul lor este, în mare parte, patogenetic.

Este cunoscut faptul că *locul central în patogeneza HV* îl ocupă *sindromul citolitic* care determină gradul de afectare hepatică şi se caracterizează prin creşterea permeabilităţii membranei hepatocitelor.

Mecanismul dezvoltării sindromului citolitic depinde de etiologia bolii. De exemplu, virusul hepatitei A este hepatotrop şi reproducerea lui are loc numai la nivelul ficatului. Cu toate acestea, în prezent, citoliza hepatocitelor nu este legată de acţiunea directă a virusului asupra celulelor hepatice, ci de imunogenitatea lui înaltă. Introducerea virusului stimulează producerea celulelor specifice citotoxice care conduc la eliminarea virusului, activizarea sistemului macrofagal şi producerea rapidă a anticorpilor specifici din clasele IgM, IgG şi autoanticorpilor. Necroza celulelor hepatice se produce, în special, în urma declanşării reacţiilor imune celulare. În acelaşi timp, se activează şi imunitatea umorală. Anti-HVA reprezintă anticorpi de neutralizare a virusului, efectivi chiar şi în titre mici. Necroza ficatului se limitează la hepatocite individuale, mai rar cu afectare zonală care se observă mai des la o decurgere de gravitate medie a HVA. Uneori, citoliza zonală se poate asocia cu infiltraţia limfocitară a spaţiilor portale şi distrugerea plăcii limitante. Necroza se ex-

tinde preponderent spre periferia lobulelor şi niciodată nu se formează conexiuni de punte între zone individuale.

În hepatita virală B (HVB), citoliza celulelor hepatice este o urmare a creşterii răspunsului imun la virusul hepatocitelor infectate. HBsAg împeună cu antigenii de histocompatibilitate din clasa HLA I reprezintă ţinta directă de pe membranele hepatocitelor pentru limfocitele T-citotoxice sensibilizate. Prezenţa acestor structuri pe membranele hepatocitelor, precum şi sinteza activă a autoanticorpilor către ţesuturile modificate ale ficatului şi anumite structuri subcelulare (mitocondrii) induc reacţii citolitice. Acest mecanism este primordial pentru citoliza hepatocitelor în HVB. Drept consecinţă a proceselor integrative şi replicative din hepatocite, condiţionate de virus, se dezvoltă sindroamele citolitic, de inflamaţie mezenchimală şi colestatic ce conduc la diferite dereglări funcţionale şi structurale ale ficatului cu apariţia anumitor manifestări clinice şi de laborator.

Un semn precoce al dezvoltării sindromului citolitic este dereglarea permeabilităţii membranelor celulare şi subcelulare a hepatocitelor care se manifestă prin creşterea acivităţii fermenţilor citolitici ALAT (alanin aminotransferaza), ASAT (aspartat aminotransferaza), malatdehidrogenaza (MD) şi creşterea fierului seric. Ca urmare a dereglării funcţiei proteinsintetizante a ficatului, se reduce sinteza albuminei şi protrombinei.

Despre dezvoltarea sindromului de inflamaţie mezenchimală mărturiseşte creşterea conţinutului proteinelor macrodisperse – β- şi γ-globulinelor, majorarea probei cu timol şi diminuarea titrului. Indicii sindromului colestatic sunt creşterea fosfatazei alcaline, leucinaminopeptidazei şi gamaglutamiltranspeptidazei.

În ficat, se evidenţiază modificări distrofice ale hepatocitelor, necroze zonale sau submasive care conduc la dezvoltarea comei hepatice. Evoluţia şi finalul bolii sunt determinate de procesele de integrare sau de replicare. La integrarea aparatului genetic al virusului în genomul hepatocitului (hepatită integrativă), boala capătă un caracter cronic primar cu evoluţie îndelungată, spre ciroză hepatică sau spre carcinom hepatic primitiv.

În tipul integrativ al hepatitei virale B, boala are o evolţie acută cu diferite grade de severitate, cu eliminarea virusului şi însănătoşire, dar este posibilă dezvoltarea distrofiei hepatice şi evoluţia fulminantă.

Virusul hepatitei C (VHC), la fel ca şi VHC, este hepatotrop. Dar trebuie de remarcat că în prezent în literatura mondială se duc discuţii aprige referitor la hepatotropismul virusului hepatitei C. Cu toate acestea, replicarea acestor doi viruşi poate şi să nu fie în ficat, ci, în particular, în celulele sângelui (mononucleare) şi în alte organe, despre ce mărturisesc afectările extrahepatice (crioglobulinemia, glomerulonefrita ş.a.). Semnele patomorfologice cele mai comune ale acestor două forme de hepatită sunt infiltraţia limfoidă, a tractelor portale cu agregarea limfocitelor, necrobioza limitată, activarea macrofagelor, degenerarea eozinofilică a hepatocitelor, steatoza microcelulară, modificări în celulele căilor biliare şi mezenchimului ficatului.

Virusul hepatitei D (VHD), agravând evoluţia hepatitei B, are o acţiune citopatică directă asupra hepatocitelor, în urma căreia au loc procese de citoliză.

În hepatita virală E (HVE), sindromul de citoliză este identic cu cel din HVA. Imunitatea se formează repede, dar nu este pe viaţă. Este posibilă reinfecţia. Astfel, indiferent de factorii etiologici, toate hepatitele virale se caracterizează prin dezvoltarea procesului citolitic în ficat. La baza apariţiei sindromului de citoliză stă afectarea intracelulară a hepatocitelor de către viruşi cu dezvoltarea ulterioară a hipoxiei. Este cunoscut faptul că procesele esenţiale, energetice şi plastice în ficat decurg cu participarea oxigenului concentraţia căruia în hepatocite este foarte limitată şi în caz de dereglare a circulaţiei sângelui intraorganic, conţinutul oxigenului intracelular se epuizează timp de 30–60 de secunde.

Deficitul de oxigen are un impact negativ chiar şi asupra ficatului intact. Hipoxia intensifică glicoliza, reducând rezervele de glicogen din ficat care conduce la acumularea în exces a lipidelor în hepatocite şi alterarea membranelor celulare.

În mod experimental a fost demonstrat că hipoxia reduce activitatea musculară a venei porte ce conduce la îngustarea venelor hepatice, dilatarea sinusoidelor şi încetinirea circulaţiei sangvine intraportale. În hipoxie are loc creşterea rezistenţei arterelor hepatice, afectarea endoteliului lor, creşterea permeabilităţii vasculare şi dereglarea funcţiei secretorii a celulelor în privinţa eliminării metaboliţilor în spaţiul Disse şi sinusoide.

Numeroase lucrări privitoare la experimentele clinice au evidenţiat că hipoxia inhibă activitatea enzimelor mitocondriale şi alterează transportul de electroni. Modificarea circulaţiei intrahepatice conduce la hi-

poxia circulatorie, în urma căreia suferă structura şi funcţia hepatocitelor. Dereglarea consecutivă a oxidării tirozinei care este produsul iniţial de formare a catecolaminelor, în HV contribuie la creşterea conţinutului de adrenalină în sânge şi la spasmul sfincterelor sinusoidale şi a vaselor hepatice, prin aceasta agravând hipoxia circulatorie. La rândul său, hipoxia circulatorie, conduce la hipoxia anoxică cu dereglarea respiraţiei tisulare. Are loc modificarea permeabilităţii membranelor celulare, alterarea mitocondriilor, blocarea grupelor SH, inactivarea fermenţilor respiratorii, inhibarea fosforilării oxidative şi sinteza ATP. De exemplu, dereglarea respiraţiei tisulare contribuie la dezvoltarea acidozei metabolice în hepatocite şi activarea fermenţilor lizozomali care distrug celulele hepatice. Hipoxia are drept consecinţă dereglarea unor procese metabolice importante care au loc în ficat. Odată cu introducerea ozonoterapiei în practica medicală, a apărut oportunitatea de a influenţa în mod eficient această verigă în lanţul patogenetic al HV. Introducerea amestecului de ozon-oxigen în doze terapeutice exercită un efect puternic antihipoxemic datorită ameliorării funcţiei de transport al oxigenului de către eritrocite şi intensificării proceselor de utilizare a oxigenului de către ţesuturi. O altă indicaţie patogenetică importantă pentru administrarea ozonoterapiei la pacienţii cu hepatită virală reprezintă dereglarea la ei a proceselor de peroxidare a lipidelor.

Succesele din ultimii ani în studierea structurii şi funcţiei membranelor celulare au relevat faptul că lipidele membranare sunt implicate nu doar în funcţionarea, ci şi în reglarea activităţii vitale a celulelor (permeabilitatea, recepţia, metabolismul fermentativ ş.a.). Totuşi, rolul cel mai important al membranelor celulare constă în participarea la procesele de peroxidare a lipidelor (PPL), în urma cărora la molecula substratului oxidat aderă o moleculă de oxigen cu formarea legăturilor peroxidice ale lipidelor.

Este cunoscut faptul că procesele de peroxidare a lipidelor decurg în orice celulă şi diferite structuri membranare, cu caracter de radical-liber în lanţ şi se efectuează incontinuu. În reglarea proceselor de peroxidare a lipidelor participă enzime care iniţiază (prooxidanţi) sau inhibă (antioxidanţi) PPL. La prooxidanţi se referă radicalii liberi de natură lipidică (radicalul superoxid O_2), radicalul hidroxil (OH-).

În cazul activării enzimelor sangvine, în mitocondrii şi microsomi are loc formarea de O_2-. Însuşi radicalul hidroxil O_2- nu iniţiază PPL,

agentul de iniţiere îl reprezintă radicalul OH- care se formează în prezenţa O_2-. În reacţia a doi radicali O_2-, în prezenţa Fe^{2+} se formează H_2O_2, la degradarea căruia se formează OH-. Prin urmare, pentru procesele PPL este nevoie de prezenţa fierului liber Fe^{2+}. Fierul bivalent se absoarbe în sânge la nivelul intestinului. În sânge are loc oxidarea lui până la Fe^{3+}, apoi el este captat de transferina serică şi transportat spre lizozomi, unde se reduce până la Fe^{2+}. Partea sa proteică se reîntoarce în sânge, iar fierul liber se consumă pentru sinteza bazelor hemice şi nonhemice, participă în procesele respiraţiei tisulare şi fosforilării oxidative. În serul sangvin, de asemenea, există un sistem de reglare a PPL ce include două proteine: ceruloplasmina şi transferina.

Ceruloplasmina-macroglobulină, sintetizată doar în ficat, posedă activitate de superoxid şi oxidează activatorul PPL Fe^{2+} până la Fe^{3+}.

Transferina captează Fe^{3+}, împiedicând reducerea lui până la Fe^{2+}. Acest sistem inhibă efectiv procesele PPL, activate de ionii de fier, formele active ale oxigenului, atât în ţesuturi, cât şi în serul sangvin.

La momentul actual, pentru a evalua activitatea antioxidantă a sângelui (AAO), este acceptată calcularea raportului dintre ceruloplasmină (antioxidant) şi transferină (prooxidant), între care decurge procesul de oxidare ce se soldează cu formarea radicalilor anionici superoxizi şi peroxidul de hidrogen.

Factorii ce contribuie la activarea şi prelungirea proceselor PLL la bolnavii cu hepatite virale sunt: hipoxia şi acumularea în serul sangvin şi ţesuturi a produşilor metabolici oxidaţi şi neoxidaţi. În favoarea acestei afirmaţii vin datele primite în cursul ozonoterapiei la bolnavii cu hepatită acută şi cronică.

Ozonoterapia contribuie la reducerea activării PPL şi stimulării AAO a sângelui. Cu toate acestea, la bolnavii cu HVB acută, normalizarea proceselor de AAO are loc mai rapid decât în HVB cronică şi se apropie de indicii în normă.

Este cunoscut faptul că pentru procesele normale de PPL este nevoie, de asemenea, de prezenţa, la un nivel scăzut, a substanţelor care inhibă acest proces. Către astfel de antioxidanţi se referă enzimele de detoxifiere, printre care antioxidantul de bază este superoxiddismutaza. Această enzimă captează radicalii liberi şi normalizează O_2- în reacţia $2H + O_2- = H_2O + O_2$, prevenind astfel formarea de H_2O_2.

Există dovezi că regiunile periferice ale lobulilor hepatici au o activitate mai mare a superoxiddismutazei (SOD), decât hepatocitele regiunilor centrale. Eliminarea peroxizilor are loc cu participarea enzimei catalaza. Acestui ferment îi revine rolul principal în reacţiile intracelulare de peroxidare a lipidelor pentru protejarea organismului de efectele toxice ale radicalului anionului superoxid. Gradul de modificare a indicelui catalazei la bolnavii cu HVB acută scade cu atât mai mult cu cât mai grav decurge boala.

La bolnavii cu HV activitatea catalazei se intensifică în eritrocite şi neutrofile. Se ştie că neutrofilele mature sunt celule înalt specializate, în granulele cărora se conţin diferiţi fermenţi ce contribuie la realizarea diverselor funcţii, inclusiv fagocitoza. Astfel, pentru o fagocitoză completă este nevoie de o amplificare a proceselor oxidative în celulă, în urma cărora are loc formarea radicalilor anionului superoxid şi peroxidului de hidrogen.

În procesele de detoxifiere, importanţă majoră, de asemenea, au sistemele glutation, glutationreductaza, glutationtransferaza, glutationperoxidaza şi glutationul redus. Aceste enzime nu numai că participă în procesele de detoxificare, dar şi sunt capabile de a întrerupe lanţul de formare a radicalilor. După cum s-a menţionat deja, glutationul se sintetizează preferenţial în ficat, participă la menţinerea proceselor oxidativ-reductive în celule şi se găseşte în formele oxidată şi redusă care pot trece una în alta. De menţionat că predomină forma intracelulară redusă.

Astfel, există un şir întreg de mecanisme în patogeneza HV, la baza cărora stă procesul de citoliză a hepatocitelor cu dereglarea ulterioară a circulaţiei sangvine din organe, dezvoltarea diverselor hipoxii şi hipoxemii, alterarea membranelor celulare, activarea PPL, reducerea AAO a sângelui şi, de asemenea, modificarea activităţii enzimelor ce reglează procesele de oxido-reducere, pentru corijarea cărora este indicată ozonoterapia.

Cele exspuse confirmă, încă odată, necesitatea administrării patogenetice a ozonului medical în terapia complexă a bolnavilor cu hepatită virală.

O altă verigă patogenetică a HV este sindromul de intoxicaţie pentru corectarea căruia este foarte eficientă ozonoterapia. Afectarea intracelulară a hepatocitelor, dezvoltarea sindromului citolitic, dereglarea circulaţiei sangvine hepatice, dezvoltarea hipoxiei şi dereglarea proceselor de

oxido-reducere stau la baza dereglării capacității funcționale a ficatului la bolnavii cu hepatită virală. În primul rând suferă funcția de sinteză a proteinelor, de detoxifiere și de excreție a ficatului. Se dereglează sinteza albuminelor, enzimelor, protrombinei etc. Suferă oxidarea ulterioară a aminoacizilor ce conduce la acumularea în organism a produșilor metabolici toxici. De exemplu, ca urmare a dereglării metabolismului aminoacidului indispensabil, fenilalanina mărește conținutul în sânge a fenolului, scatolului, iar la dereglarea consecutivă a oxidării tirozinei se formează acidul dioxifenilpiruvic care este un metabolit extrem de toxic pentru nucleele neuronilor creierului. Gradul de acumulare a acestei substanțe depinde de profunzimea afectării hepatocitelor și dereglarea proceselor de oxido-reducere.

Alterarea funcției antioxidante a ficatului conduce la acumularea în organismul bolnavilor a produșilor metabolici neoxidați și intermediari care, de asemenea, contribuie la intoxicarea organismului.

Ficatul îndeplinește multiple funcții, de aceea el joacă un rol semnificativ în activitatea sistemelor esențiale ale organismului. Modificările funcțiilor ficatului atrag după sine dereglări în activitatea altor sisteme, condiționând anumite manifestări clinice ale bolii.

Natura simptomelor clinice și gradul lor de manifestare depinde de structura etiologică a HV, prevalența și gradul sindromului citolitic și se manifestă mai pronunțat în HV acută, în comparație cu HV cronică. Cu toate acestea, mai frecvent și independent de etiologia HV pe primul plan apar simptomele asteno-vegetative. Bolnavii acuză slăbiciune, oboseală, scăderea capacității de muncă, dereglarea somnului, cefalee. La acest fond se pot alătura simptome dispeptice (inapetență sau anorexie, meteorism, nauzee, vomă, disfuncții intestinale). În continuare, se dezvoltă simptomele hepatice propriu-zise (icterul, scaunul acholic, urina de culoare închisă).

Este cunoscut faptul că funcțiile ficatului se află în strânsă legătură cu multe sisteme și organe de importanță vitală, în legătură cu ce afectarea parenchimului hepatic se reflectă asupra activității întregului organism și condiționează tabloul clinic al bolii. Astfel, acumularea în sânge a produșilor neoxidați și intermediari ai metabolismului azotic conduce la afectarea SNC, caracteristicile clinice ale căruia depind de cantitatea substanțelor neurotoxice din organism și care se poate manifesta prin tablou clinic divers – de la simptome vasculovegetative ușoare până la co-

mă hepatică profundă. Pentru combaterea intoxicaţiei la bolnavii cu afectarea difuză a ficatului şi prezenţa simptomelor pronunţate de intoxicare, se folosesc de mult timp soluţiile de perfuzie intravenoasă: soluţia de glucoză de 5%, ser fiziologic, soluţii de 5–10% de albumină, plasmă, hemodez etc.

Plus la aceasta, pentru eliminarea intoxicaţiei în acest mod este necesară administrarea un timp îndelungat, de 1–2 ori pe zi, a soluţiilor, iar la o evoluţie gravă a bolii, bolnavii necesită perfuzii aproape non-stop.

În ultimii ani, pentru combaterea intoxicaţiei se utilizează *metoda plasmaferezei* şi *hemosorbţiei*. Ambele metode sunt dificile şi se consideră invazive. Pentru aceasta se extrage un volum de sânge al pacientului de 300–500 ml până la 1 litru. Concomitent, volumul extras se substituie cu doze estimate de proteine sub formă de plasmă, albumină şi soluţii cristaloide. În plasmaferează, elementele celulare ale sângelui sunt separate de plasmă şi se reîntorc bolnavului, iar plasma se aruncă. În hemosorbţie, elementele celulare ale sângelui se traumează şi, în plus, este nevoie de sorbenţi costisitori. Ambele metode nu sunt numai dificile, dar şi prost tolerate de către bolnavi.

Ozonoterapia se deosebeşte de metodele de detoxifiere descrise mai sus prin simplitate, eficienţă şi tolerabilitate bună.

Administrarea în doze terapeutice a amestecului gazos ozon-oxigen intensifică transportul oxigenului de către eritrocite, îmbunătăţeşte utilizarea O_2 de către ţesuturi, măreşte presiunea parţială a oxigenului (PaO_2) în sângele arterial şi venos ce conduce la scăderea hipoxiei, intensificarea microcirculaţiei şi proceselor trofice în ţesuturi şi organe, se ameliorează procesele trofice ale sângelui, se restabileşte echilibrul dinamic între protecţia antioxidantă şi oxidarea peroxidică, se ameliorează funcţiile alterate ale ficatului. Ozonul medical este un stimulator universal, iniţiind şi participând la multiple procese biochimice intracelulare.

În prezent, proprietăţile ozonului medical, studiate în mod experimental şi clinic, permit utilizarea sa largă în diverse patologii.

Dar în hepatitele virale, în pofida numărului mare de fundaluri patogenetice, există date unice referitoare la administrarea ozonoterapiei în afecţiunile parenchimului hepatic.

Astfel, într-un experiment, după introducerea, la şoarecii cu hepatită cronică toxică, a soluţiei fiziologice cu ozon-oxigen, s-a observat

scăderea lipidelor generale, activarea enzimelor antioxidante (SOD şi catalaza), creşterea adenil-nucleotidelor şi a nucleotidelor normale.

Într-un experiment pe câini, excluderea îndelungată a ficatului din circuitul sangvin, prin ligaturarea ligamentului hepatoduodenal, a cauzat dezvoltarea insuficienţei hepatice severe.

La tratarea HVB acute prin introducerea amestecului ozon-oxigen prin metoda autohemoterapiei majore sau prin insuflaţii rectale ozon s-a demonstrat că în tratamentul cu ozon, mai rapid decât în grupul de control, a scăzut nivelul bilirubinei, fosfatazei alcaline şi activitatea transaminazelor, iar în experimentul pe animale, după insuflaţii de rectale cu ozon în vena portă şi în ţesuturile ficatului, PaO_2 a crescut cu 30%.

Administrarea rectală zilnică a ozonului medical în doză de 10 mg, timp de 15 zile la 40 de bolnavi cu HV, a condus la dispariţia mai rapidă a simptomelor clinice de boală şi la restabilirea funcţiilor alterate ale ficatului.

Ozonoterapia reprezintă o metodă foarte eficientă de tratament patogenetic care vizează în primul rând combaterea oricărui tip de intoxicaţii şi stări hipoxice.

Trebuie de menţionat faptul că la aplicarea corectă şi admistrarea ozonului în doze terapeutice metoda este absolut inofensivă. După o perioadă lungă de aplicare a acestei metode, nu s-a observat nici o complicaţie gravă sau consecinţe nefaste. Doar la doi pacienţi, în legătură cu apariţia la ei a unei erupţii alergice pe corp, terapia cu ozon a fost sistată imediat după prima sesiune de autohemoterapie majoră cu ozon (ATM).

Contraindicaţii pentru utilizarea ATM servesc următoarele stări general acceptate: alterări grave ale hemostazei, trombocitopenia, hemoragiile, criza hipertensivă, hipersensibilitatea la ozon. În tratamentul complex al bolnavilor cu HV, am utilizat următoarele metode, mai jos enumerate, dând preferinţă metodei ATM.

Autohemoterapie majoră cu ozon (ATM)

Cura de tratament constă din 10–15 şedinţe, frecvenţa şedinţelor este determinată în funcţie de severitatea bolii şi gradul de intoxicaţie. Primele 2–3 şedinţe se pot face zilnic sau peste o zi, apoi de 1–2 ori pe săptămână, cu concentraţia ozonului de 30–50 mg/l.

În acelaşi timp, în cursul tratamentului cu ozon au fost administraţi diferiţi antioxidanţi, în doze convenţionale: mexidol, picnogenol, aevit, triavit, antoxinat, soluţie de seleniu ş.a.

Soluţia ozonată fiziologică

Pentru ozonare se utilizează, de obicei, soluţie fiziologică de clorură de natriu care se amestecă cu amestecuri gazoase de ozon-oxigen până la concentraţia ozonului de 4–6 mg/l.

Durata tratamentului constă din 10–15 şedinţe, frecvenţa şedinţelor se stabileşte în corespundere cu gravitatea intoxicaţiei. Primele 2 şedinţe se poate de efectuat zilnic sau peste o zi. Apoi de 1–2 ori în săptămână.

Insuflarea amestecului de ozon-oxigen în intestin

În ziua în care se preconizează insuflarea, autohemoterapia majoră se exclude. Printr-un cateter de unică folosinţă din material plastic care este introdus în ampula rectală se injectează cu seringa Jane soluţia ozon-oxigen în volum de 100–300 ml, concentraţia ozonului fiind de 30–80 mg/l. Cura de tratament constă din 10–15 şedinţe cu aceeaşi frecvenţă ca şi pentru ATM.

În cursul tratamentului au fost indicaţi aceeaşi antioxidanţi, numiţi mai sus.

Ţinând cont de cele menţionate, putem trage concluzia că ozonoterapia este o metodă contemporană, inofensivă şi de efecienţă înaltă de tratament patogenetic şi necesită să ocupe un loc demn în tratamentul bolnavilor cu afectări hepatice.

3.2. Alterarea microflorei intestinale la pacienţii cu hepatită virală şi corijarea acesteia cu ajutorul ozonului medical.

În tratamentul hepatitelor virale un rol important deţine menţinerea stării normale a florei intestinale. Reprezentanţii microflorei normale îndeplinesc funcţii multiple în menţinerea homeostazei organismului gazdei.

Microflora normală participă în metabolismul proteinelor, glucidelor, lipidelor, acizilor nucleici şi biliari. Sub influenţa enzimelor microflorei colonului distal are loc transformarea acizilor biliari primari, sintetizaţi în ficat, în acizi biliari secundari, transformarea bilirubinei în stercobilină şi urobilină. Fermenţii bacteriilor din intestinul gros descompun substanţele nutritive, nedigerate în porţiunile supraacente ale intestinului, cu formarea acizilor organici, aminelor şi fenolilor. Dereglarea microflorei intestinale conduce la creşterea substanţelor toxice în sânge şi alterarea stării generale.

Microorganismele participă în metabolismul hidrosalin şi reglarea conţinutului gazos al cavităţilor organismului, sunt capabile să sintetize-

ze până la 9 diferite vitamine: B_1, B_2, B_{12}, acidul nicotinic şi folic, vitamina K ş.a.

Bifidobacteriile contribuie la absorbţia Ca, Fe, vit. D. Sunt date referitoare la proprietăţile antitumorale ale lactobacililor.

Microflora anaerobă formează în intestin un mecanism special, numit colonizare de rezistenţă, cu ajutorul căruia se realizează controlul asupra componenţei calitative şi cantitative a bacteriilor condiţionat-patogene şi se păstrează echilibrul dinamic dintre microflora ce populează intestinul şi cea care pătrunde din exterior.

Este unanim recunoscut faptul că microbiocenoza are un rol crucial în crearea imunităţii, atât locale, cât şi generale, precum şi în menţinerea homeostazei imunologice a organismului. Reducerea şi dispariţia microflorei normale contribuie la diminuarea factorilor de protecţie celulari şi umorali, reducerea activităţii macrofagilor, proteinelor serice, complementului, lizozimului şi imunoglobulinelor. În acelaşi timp, se observă un declin al tuturor fracţiilor imunoglobulinelor în serul sangvin, scăderea celulelor plasmatice şi sinteza de IgA. Flora intestinală reprezintă stimulatorul policlonal al limfocitelor-B.

Efectul imunostimulator al produşilor bacteriilor «Gram +» este legat de componentele peptidoglicanului din peretele celular. Muramildipeptidele care se formează la hidroliza peretelui celular al bacteriilor «Gram +» - reprezentanţi ai microflorei normale, sunt stimulatori naturali ai sistemului imun al organismului uman. Anumită influenţă asupra sistemului imun al macroorganismului exercită şi alte substanţe imunoactive din componenţa celulei bacteriene (acizii teihnoici, polizaharidele, ARN).

Microflora normală stimulează aparatul limfoid al intestinului, sinteza imunoglobulinelor, ridică nivelul properdinei şi complementului, contribuie la scăderea permeabilităţii barierelor vasculare şi tisulare pentru produşii toxici ai microorganismelor patogene şi condiţionat-patogene.

Disbioza poate fi cauza sensibilizării şi alergizării organismului în urma creşterii intensive în intestin a florei histamingeneratoare. În calitate de alergeni pot servi şi produşii metabolismului bacterian şi toxinele lor. Pătrunderea excesivă în intestinul gros a acizilor biliari şi graşi, în disbacterioză, este unul din factorii ce conduc la dereglarea absorbţiei şi dezvoltarea diareei.

Multe microorganisme elimină în mediul exterior cantităţi semnificative de enzime proteolitice. În stări patologice, echilibrul dintre enzimele proteolitice şi inhibitorii lor se dereglează în direcţia activării proteolizei ce reprezintă o verigă patogenetică importantă în dezvoltarea reacţiilor inflamatorii şi alergice. Creşterea numărului de enzime proteolitice în disbacterioza intestinală poate conduce la activarea unui şir de sisteme biochimice: amine, prostaglandine, nucleotide ciclice, sistemul calicreinkininic, acumularea de mediatori inflamatori, dereglarea microcirculaţiei ce accentuează dereglările microecologice deja existente. Bacteriile condiţionat-patogene – Proteus mirabilis şi Klebsiella pneumoniae – sunt capabile să distrugă membranele microvililor enterocitelor la distanţă, în zona de acţiune a enzimelor lor proteolitice.

Manifestările clinice ale dereglării microflorei intestinale pot fi extrem de variate: de la dereglări funcţionale nesemnificative până la tulburări gastro-intestinale grave. În prezent, s-au evidenţiat o serie de condiţii clinice nefavorabile în patogeneza cărora un oarecare rol îl joacă modificarea compoziţiei şi funcţiei florei normale. Acestea includ:

- disfuncţii ale tractului gastro-intestinal, inclusiv constipaţia, diareea, sindromul intestinului iritabil, gastrite, duodenite, boala ulceroasă, patologia sistemului hepato-biliar;
- hipo- şi hipercolesterolemia, coagulopatii, artrita reumatoidă, urolitiaza, cariesul;
- tulburări ale ciclului menstrual;
- formaţiuni maligne ale intestinului şi glandei mamare;
- infecţii septico-purulente;
- diferite stări alergice.

Metodele de corijare a dereglărilor microflorei la pacienţii cu hepatite virale cronice

Unul dintre principiile fundamentale de corijare a microflorei include abordarea complexă:

1. eradicarea însămânţării bacteriene excesive a intestinului (decontaminarea selectivă folosind tratamentul cu bacteriofagi, antibioticoterapia, fitoterapia etc.);
2. restabilirea funcţiei motorii şi secretorii a intestinului, prin administrarea fermenţilor, vitaminelor, colereticelor, spasmoliticelor;

3. enterosorbţia cu preparate de tipul carbolenei, polifepanului, smectei, enterosgelui etc.

4. corijarea statutului imunologic al macroorganismului;

5. corijarea modificărilor microflorei intestinului gros cu ajutorul diferitelor probiotice care stau la baza tratamentului disbiozei intestinale.

În dezvoltarea lor, peparatele probiotice au evoluat 4 generaţii:

1) eubiotice clasice (colibacterin, bifidumbacterin, lactobacterii);

2) antagonişti autoeliminatori (bactisubtil, biosporin, sporobacterin);

3) eubiotice combinate (bifilong, bificol, acipol, acilact, linex, primadofilius, biovestin etc.);

4) bacterii vii imobilizate pe adsorbant, reprezentanţi ai microflorei normale (bifidumbacterin-forte).

Cu toate acestea, schema de tratament al disbiozei prezentată mai sus nu este lipsită de dezavantaje.

Administrarea antibioticelor în tratamentul disbiozei afectează considerabil flora simbiotă. În practica medicală, până în prezent nu există remedii care să poată restabili toată multitudinea de funcţii ale microflorei autohtone (digestivă, de sinteză a vitaminelor, antialergică, antagonistă, imunomodulatoare etc.) care impune administrarea mai multor preparate din diferite grupe. Printre preparatele cunoscute nu există remedii suficient de eficiente care să corijeze modificările morfologice din mucoasa intestinului gros.

O modalitate foarte eficientă de corijare a dereglărilor microflorei intestinale este *terapia cu ozon*. La bolnavii cu HV cronică, cu dereglarea concomitentă a microflorei intestinale, terapia complexă cu ozon a accelerat sanarea ambianţei intestinale deja după prima cură de tratament. S-a restabilit complet numărul de E. coli, a dispărut E. coli hemolitică, s-a redus de 2 ori numărul de E. coli cu proprietăţi fermentative reduse şi s-a redus numărul formelor cocice, la ½ din bolnavi s-a restabilit complet bifido- şi lactoflora. O astfel de eficacitate înaltă a terapiei cu ozon este condiţonată de spectrul larg al efectelor fiziopatologice ale ozonului medical.

Argumentarea patogenetică a ozonoterapei în tratamentul dereglărilor microflorei intestinale la bolnavii cu hepatite virale

Ozonul are un spectru larg de acţiune antimicrobiană, antivirală şi fungicidă. Au fost raportate date referitoare la sensibilitatea înaltă a Staphilococului auriu, E. coli hemolitic, Proteus, Enterobacteriaceae şi ciupercilor la ozon. La contactul direct al microorganismelor cu ozonul cu concentraţia de 4–6 mg/l are loc distrugerea bacteriilor datorită efectului oxidativ al ozonului (distrugerea oxidativă a învelişului capsidic, alterarea ADN şi ARN). La o asemenea concentraţie a ozonului se inhibă complet creşterea de stafilococi, proteusului, enterobacteriilor, ciupercilor într-un număr microbian până la 103–104 UN/ ml. La o contaminare bacteriană mai semnificativă (105–107 UN/ml) se observă o inactivare incompletă a microorganismelor, dar şi în acest caz se evidenţiază creşterea sensibilităţii microorganismelor însămânţate la majoritatea antibioticelor.

Sub acţiunea ozonului se modifică activitatea fermentativă a E. coli: se pierde capacitatea de a descompune glucidele cu formarea de gaze, scade activitatea sa dehidrogenazică şi catalazică ce conduce la încetinirea creşterii şi multiplicării E. coli. Acest lucru este deosebit de actual în tatamentul colibacilozei. Ozonul distruge în primul rând formele modificate ale E. coli.

Efectul bactericid al ozonului este condiţionat şi de influenţa lui asupra fosfolipidelor membranelor biologice ale microorganismelor. Ozonul medical modifică permeabilitatea membranelor, contribuind la modificări cantitative ale fosfolipidelor. Concomitent, mai sensibile la acţiunea ozonului sunt acele microorganisme la care fosfolipidele se conţin atât în membrane, cât şi în componenţa peretelui celular.

Trebuie remarcat faptul că distrugerea microorganismelor este direct proporţională cu concentraţia ozonului şi timpul de expunere la acesta. S-a evidenţiat caracterul bifazic al acţiunii ozonului asupra celulelor microbiene: dozele mici stimulează H-ATP-aza, respiraţia şi capacitatea de reproducere, dozele înalte inhibă aceste procese şi conduc la moartea microorganismelor.

Influenţa ozonului asupra activităţii motorii şi secretorii a intestinului

În experimentele pe animale s-a constatat că ozonul normalizează procesele metabolice ale peretelui intestinal, măreşte activitatea electrică a celulelor musculare şi conductibilitatea impulsurilor prin aparatul intramural al intestinului, restabilindu-i funcţia motorie. Sub influenţa ozonului sporeşte sinteza prostaglandinei E_2 ce participă la realizarea peristaltismului intestinal normal.

Fenomenul de colită, în disbacterioze, este însoţit de reacţia patului microcirculator şi ţesutului interstiţial ce conduce la modificarea circulaţiei lichidului tisular extravascular şi limfostază. Sub influenţa ozonoterapiei are loc reducerea edemului, gradului microhemoragiei, intensităţii infiltraţiei limfocitare a laminei proprii din mucoasa intestinală.

Efectul de imunocorijare a ozonului medical

Restabilirea microbiocenozei naturale a intestinului asigură o influenţă imunostimulatoare eficientă a ozonului medical asupra organismului oferind astfel un rezultat terapeutic foarte bun în tratamentul hepatitelor virale.

Aplicarea ozonului conduce la o activare substanţială şi o fagocitoză completă. Ozonul intensifică procesele de oxido-reducere, stimulează sinteza substanţelor biologic active, activitatea celulelor imunocompetente în sângele periferic, mobilizează veriga umorală a apărării antiinfecţioase. Ozonul stimulează imunitatea atât celulară, cât şi umorală, normalizează numărul de imunoglobuline (anticorpi), măreşte procentul neutrofilelor fagocitare.

Utilizarea ozonului prin metoda de insuflaţii rectale nu se limitează doar la efectele (bactericide) locale. Ozonul are, de asemenea, şi efect de stimulare generală a organismului ce este condiţionat de capacitatea înaltă de absorbţie a mucoasei intestinale. Apariţia de ozonide în sânge şi ţesuturi induce echilibrul oxido-reductiv al sistemelor metabolice şi condiţionează activarea proceselor reparative.

Amestecul găzon de ozon, oxigen sau oxigen se absoarbe în sânge prin peretele intestinului gros. Aceasta conduce la creşterea PaO_2 în tot organismul. Utilizarea amestecului ozon/oxigen măreşte conţinutul de PaO_2 aproape cu 10% mai mult decât prin insuflarea de oxigen pur. Absorbţia gazului are loc treptat, timp de o oră. Datele experimentale mărturisesc: la insuflarea rectală a amestecului O_2/O_3 PaO_2 pe peretele extern al

intestinului începe să crească peste 26 secunde, atingând punctul culminant peste 90 secunde şi revine la nivelul iniţial peste 50 minute. În sângele venei porte valoarea maximă a PaO_2 (134% din nivelul iniţial) se înregistrează peste 8 minute, în parenchimul ficatului (127% din nivelul iniţial) – peste 22 minute. Aceste studii au demonstrat că amestecul de ozon-oxigen difuzează prin peretele intestinal şi provoacă creşterea PaO_2 în ficat.

Efectul pozitiv al tratamentului cu ozon este, de asemenea, condiţionat de oxidarea substanţelor toxice din lumenul intestinal, stimularea mecanismelor de protecţie împotriva radicalilor liberi ai peretelui intestinal şi, corespunzător, scăderea toxicităţii sângelui care pleacă de la intestine ce influenţează favorabil funcţiile ficatului.

Ozonoterapia în tratamentul disbiozei intestinale

Având în vedere că dereglarea microbiocenozei intestinale influenţează negativ funcţiile multor organe, este rezonabilă administrarea combinată a ozonoterapiei intravenoase (autohemoterapia majoră) şi a **insuflaţiilor rectale cu amestec de ozon-oxigen prin irigaţii cu oxigen cu ajutorul pungilor de plastic în condiţii de presiune înaltă.**

Autohemoterapia majoră (ATM)

Se indică 8–10 proceduri, cu concentraţia ozonului de 30–40 mg/l. Numărul de proceduri este de 8–10 cu frecvenţa de 2–3 ori în săptămână.

Insuflaţii rectale cu ozon:

Concentraţia gazului în:

- atonia intestinală şi diaree – 20–30 mg/l;
- colon spastic şi constipaţii – 6–10 mg/l.

Numărul de proceduri recomandat este de 8–10, cu o frecvenţă de 2–3 ori în săptămână. Procedurile se efectuează după golirea ampulei rectale – după defecare sau microclisme. Gazul se reţine în intestin timp de 10–30 minute. Paralel, se indică probiotice conform schemei şi antioxidanţi. Astfel, utilizarea ozonului medical cu scop de corijare a microflorei intestinale este o metodă de tratament de eficientă înaltă şi inofensivă a disbiozei. Ozonul medical exercită acţiune bactericidă asupra multor microorganisme patogene şi condiţionat patogene; contribuie la restabilirea activităţii motorii şi secretorii a intestinului; are o influenţă

imunomodulatoare şi de detoxicare eficientă ce se răsfrânge benefic asupra funcţiilor ficatului şi a stării generale a bolnavilor cu hepatite virale.

3.3. Ozonoterapia în tratamentul infecţiilor cu virusul herpetic

În ultimele decenii, virusologii şi medicii de diferite specialităţi acordă atenţie deosebită problemei infecţiilor prin virusul herpetic la om. Aceasta se datorează răspândirii pe scară largă a acestora, varietatea manifestărilor clinice, apariţia unor noi studii în decodificarea etiologică, posibilitatea apariţiei complicaţiilor grave, inclusiv activitatea oncogenă a acestor viruşi. Infecţia herpetică este una dintre cele mai răspândite infecţii cu decurgere latentă a omului. Potrivit OMS, 70–90 % din populaţie sunt purtători de virusuri herpes. În fiecare an, în ţările CSI se înregistrează 20 mln. de cazuri noi de îmbolnăvire cu virusurile herpetice. Aproximativ 90% din populaţia urbană spre vârsta de 18 ani sunt afectaţi de una sau mai multe specii ale herpesvirusului, iar bolile cauzate de el ocupă locul doi după gripă, printre cauzele de deces de infecţii virale. Răspândirea largă a infecţiilor herpetice este codiţionată, în primul rând, de perioada latentă îndelungată a bolii, în care bolnavii rămân contagioşi, neavând manifestări clinice. Cu toate acestea, la 10–50 % dintre persoanele infectate cu viruşii herpetici (în diferite ţări) procesul poate decurge din start cu manifestări clinice (infecţia acută, recidive).

În ultimul deceniu s-a remarcat o creştere considerabilă a incidenţei infecţiilor herpetice în mute ţări. Acest fapt este condiţionat de începutul înregistrării oficiale a acestei patologii în unele ţări, îmbunătăţirea diagnosticului de laborator, precum şi de înrăutăţirea reală a situaţiei epidemiologice a bolilor herpesvirale. La nivel mondial, infecţia cu viruşii herpetici a devenit o problemă de importanţă majoră a ocrotirii sănătăţii, chiar şi pe fondul epidemiei infecţiei-HIV, înregistrate în ultimul deceniu. În comparaţie cu sfârşitul anilor '70, morbiditatea infecţiilor herpetice în SUA a crescut cu aproximativ 30%. La momentul actual, în lume, există aproximativ 86 mln de persoane infectate cu virusul herpetic. Utilizarea noilor metode serologice bazate pe identificarea anticorpilor tipospecifici pentru glicoproteinele virale a făcut posibilă determinarea incidenţei reale a bolii. Astfel, în SUA la momentul de faţă au fost înregistraţi aproximativ 40 mln. de bolnavi şi anual la ei se adaugă 0,5 mln. de oameni.

Caracteristica etiologică a herpesvirusului uman

În prezent, sunt cunoscute 8 tipuri de herpes virus uman care cauzează îmbolnăviri la om. Ei sunt, în mod condiţionat (după tropismul către ţesuturi şi ciclul reproductiv) divizaţi în 3 subfamilii: α-, β-, şi γ-virus.

Către α-virus se referă virusul herpes simplex de tipul 1 (HSV-1), virusul herpes simplex de tipul 2 (HSV-2) şi virusul herpes zoster (Varicella zoster, VZV-3). Viruşii acestei subfamilii se caracterizează prin dermatoneurotropism şi au un ciclu de reproducere scurt şi efect citopatic direct.

În subfamilia β-viruşilor, afecţiuni la om cauzează citomegalovirusul uman (CMV sau VHU-5). Acest virus are un ciclu reproductiv mai lung şi se poate replica fără alterarea celulei gazdă, posedă tropism prioritar către sistemul hematopoietic, deşi se poate replica şi altera în celulele altor organe şi sisteme. Virusologii au izolat 4 tulpini de citomegalovirus. În subfamilia γ-viruşilor, în prezent, sunt identificaţi 4 agenţi patogeni. Aceştia sunt: virusul Epstein-Barr (VEB) sau virusul herpes uman tipul 4 (VHU-4), precum şi virusurile herpetice recent identificate – tipurile 6, 7 şi 8 (VHU-6, VHU-7, VHU-8). Pentru toţi aceşti viruşi este caracteristic tropismul către ţesutul limfoid, limfocitele T şi B în care ei pot persista timp îndelungat. Toţi viruşii herpetici conţin ADN (ADN-bicatenar, linear), capsidă eicosaedrică şi sunt înconjuraţi de o anvelopă cu componenţă lipidică. Viruşii herpetici au o rezistenţă scăzută în mediul înconjurător, se distrug rapid la încălzire şi sub acţiunea razelor ultraviolete, dar se păstrează o perioadă îndelungată de timp la temperaturi joase.

Unele aspecte epidemiologice ale infecţiei herpetice

Sursa de infecţie pentru toate bolile herpetice este omul. Principalele căi de transmitere sunt:

- calea aeriană – prin picături;
- prin contact (atât direct cu sursa de infecţie, cât şi prin obiecte de uz casnic, la depunerea pe ele a materialului contaminat);
- verticală;
- sexuală;
- în anumite tipuri de infecţii herpetice – calea transplantaţională (transplantul de ţesuturi şi organe de la donator) şi parenterală (mai des prin transfuzie de sânge);
- calea fecal-orală.

Mecanismul aerian de transmitere are loc în timpul tusei, strănutului, vorbirii prin intermediul aerosolilor de salivă infectată, secreţiilor mucoase de la omul bolnav la cel sănătos. Cu toate acestea, spre deosebire de gripă şi alte infecţii respiratorii virale, transmiterea infecţiilor herpetice se produce îndeosebi prin contactul destul de apropiat între oameni (până la 0,5–1 metru). Pe această cale se pot transmite toate tipurile de viruşi herpetici.

Prin mecanismul de contact, de asemenea, se pot transmite toate tipurile de herpesviruşi. Mai des aceasta are loc prin membranele mucoase în timpul sărutului (astfel, de exemplu, infecţia acută cu virusul Epstein-Barr sau mononucleoza infecţioasă se mai numesc "boala sărutului"), contactului oro-genital sau prin leziuni ale tegumentelor. Este posibilă transmiterea prin articolele de igienă (prosoape, burete ş.a.), lenjerie comună, jucării şi alte obiecte de care se foloseşte persoana bolnavă sau purtătoare.

Prin calea verticală se subînţelege transmiterea viruşilor de la mamă la făt în timpul sarcinii sau naşterii. Infectarea transplacentară a fătului, în special la termene precoce de sarcină, conduce la infecţia intrauterină. Deosebit de periculoasă este infecţia cu citomegalovirus ce se soldează cu avort spontan, "sarcină oprită în evoluţie". Este demonstrat efectul teratogen al infecţiei. În acest caz, este posibilă naşterea copiilor cu anomalii de dezvoltare (microcefalie, hidrocefalie, dereglarea arhitectonicii substanţei cerebrale cu dezvoltarea oligofreniei, malformaţiile congenitale ale cordului, TGI, rinichilor, membrelor etc.). Când infectarea cu CMV se produce la termene tardive de sarcină, copilul, cel mai probabil, se naşte fără anomalii de dezvoltare, dar boala, în aceste cazuri, se dezvoltă nemijlocit după naştere şi se manifestă prin icter, sindrom hepatolienal, afecţiuni pulmonare şi gastrointestinale, sindrom hemoragic. Prognosticul în citomegaloviroza congenitală de multe ori este nefavorabil. De asemenea vertical se transmit şi viruşii herpes simplex tipurile 1 şi 2. Infectarea, cel mai des, are loc în timpul naşterii, la trecerea copilului prin căile de naştere ale mamei cu herpes genital. Este posibilă transmiterea pe verticală şi a viruşilor herpesului uman de tipurile 6, 7, 8, precum şi a virusului Epstein-Barr.

Transmiterea pe cale sexuală a virusului herpes poate fi privită ca o varietate a căii de contact şi este mai relevantă pentru tipurile de viruşi

herpes simplex 1 şi 2 (herpes genital), deşi pe această cale pot fi transmise şi alte câteva tipuri de herpesviruşi.

Imunopatogeneza infecţiei herpetice

Viruşii herpes simplex tipurile 1 şi 2 posedă dermatoneurotropism. Agenţii patogeni pătrund în membranele mucoasei sau în piele în timpul infecţiei primare, apoi în celulele lor are loc replicarea. După aceasta, viruşii pe cale neurogenă, limfogenă sau hematogenă ajung în ganglionul spinal senzitiv regional pentru HSV-2 sau cranian (cel mai frecvent nervul trigemen) pentru HSV-1 unde ei şi persistă constant.

Infecţia primară, cauzată de tipurile HSV-1 şi 2, cel mai frecvent decurg latent sau subclinic şi doar la 10–20% din infectaţi – în forma manifestă, fiind însoţită atât de manifestări locale (stomatită herpetică, oftalmo-herpes, afectări genitale), cât şi de sindromul de intoxica-ţie generală (febră, simptome de intoxicaţie), pricinuit de lipsa anticorpilor antivirali specifici. Perioada de latenţă este stabilită la realizarea echilibrului biologic între mecanismele de apărare imună a macroorganismului (în fond imunitatea celulară) şi microorganismului. Sub influenţa diferitor factori de declanşare (suprarăcire, supraîncălzire, insolaţie, stres, boli intercurente, intoxicaţii, inclusiv alcoolică ş.a.), are loc reactivarea viruşilor, unii dintre ei posedând efect imunosupresiv direct asupra macroorganismului. Viruşii activaţi din ganglionii senzitivi se deplasează perineural în celulele epiteliale unde are loc replicarea lor intensă (nu rareori, în locul pătrunderii primare) cu apariţia manifestărilor tipice.

Sistemul imunitar deţine un rol esenţial în prevenirea răspândirii viruşilor herpetici în organism, formarea fazei de latenţă şi, respectiv, trecerea bolii în faza de remisie îndelungată. Răspunsul imun în infecţiile herpetice constă în reacţii specifice şi nespecifice. În infecţia primară, în primul rând, se includ factorii de protecţie nespecifică, în fond, imunitatea celulară. La locul replicării virale, în celulele epiteliale, are loc migrarea celulelor fagocitare – neutrofilelor polimorfonucleare, macrofagelor, monocitelor care fagocitează şi distrug viruşii, prezentând materialul antigenic altor celule imuno-competente – limfocitelor T şi B.

Concomitent, se produce activarea sistemului complementului care accelerează mobilizarea şi contribuie la migrarea fagocitelor în focarul de inflamaţie. Are loc acumularea rapidă a interferonului ce aduce celulele sensibilizate într-o stare de rezistenţă la viruşii herpetici. Sub influenţa lui se intensifică funcţia macrofagilor şi kilerilor naturali, for-

mând un pull foarte puternic al limfocitelor T-kiler foarte sensibil (în special CD 8+), în urma căruia se distrug celulele infectate (T.I. Dolghih, F.V. Noskova, 1999).

Răspunsul imun specific demonstrează cu diferenţierea limfocitelor-B în celule plasmatice anticorp-sintetizante şi sinteza de către ultimele a anticorpilor antivirali, cu rol major în formarea imunităţii împotriva virusului herpetic. Anticorpii antiherpetici se sintetizează începând cu ziua a 4-a de la contactul celulelor sistemului imunitar cu antigenii. Anticorpii IgM captează virionii liberi şi acoperă suprafaţa lor, facilitând astfel recunoaşterea lor de către celulele fagocitare şi celulele killer. IgG-anticorpii se sintetizează începând cu ziua a 14-a de la infectare. În afară de aceasta, are loc secreţia citokinelor helperi, activate de macrofage (IL-1, TNF) şi limfocite (IL-2 ş.a.).

Rolul principal în limitarea replicării herpesviruşilor îl au limfocitele T-citotoxice (CD8+), activitatea antivirală a cărora nu depinde de prezenţa anticorpilor specifici. Limfocitele T-citotoxice sunt capabile să lizeze numai acele celule infectate de virus sau purtătoare de antigen la care antigenii complexului major de histocompatibilitate coincid cu antigenii corespunzători ai celulelor citotoxice. Se presupune existenţa la celulele T-citotoxice a receptorilor capabili să interacţioneze specific cu antigenii, declanşând procese care asigură activitatea litică a LT-citotoxice (LTc) (ele distrug toţi virionii liberi din fluxul sangvin, spaţiul interstiţial, precum şi toate celulele ce conţin virioni, cu excepţia celulelor ganglionilor sistemului nervos periferic ce constituie un "rezervor" pentru virusul herpes simplex), deoarece aceste celule nu exprimă produsele genelor primei clase HLA, dar se presupune că limfocitele citotoxice eliberează citokine în sistemul nervos.

Celula-ţintă infectată reprezintă un partener pasiv în procesul de liză, rolul ei este numai de a expune antigenul. Limfocitele citotoxice, dimpotrivă, după interacţiunea lor cu celulele-ţintă şi liza lor, supravieţuiesc şi pot să interacţioneze cu alte celule-ţintă. T-kilerii specifici apar deja peste 1–3 zile după infectare şi activitatea lor atinge maximumul peste o săptămână, după care treptat scade.

Celulele-kileri naturale (NK) reprezintă unul dintre cei mai importanţi factori ai rezistenţei naturale nespecifice. Exercită efect citotoxic atât după un contact direct cu celulele-ţintă, cât şi cu ajutorul mediatorilor eliberaţi de ele şi sunt lipsite de specificitate imunologică. Aceasta

este una dintre particularităţile care le diferenţiază de limfocitele citotoxice, pentru care este caracteristică specificitatea imunologică excepţională. Ele pot distruge celulele, indiferent de apartenenţa de organe, genetică sau de specie. Activatorii de NK sunt, predominant, alfa interferonii, iar reglatorii – interleukina-2. NK lizează celulele infectate cu orice tip de virus. În infecţiile virale acute, activitatea lor brusc creşte, iar în cele latente (în special cronice) funcţia kilerilor naturali scade, ceea ce este un semn nefavorabil de prognostic. Rolul NK este deosebit de mare în perioada precoce a infecţiei, întrucât ei acţionează deja din primele 24 de ore de la infectare.

Un rol deosebit de important în protecţia antivirală joacă celulele macrofage-monocitare. Există două mecanisme care asigură creşterea rezistenţei nespecifice a organismului:

- rezistenţa externă, manifestată prin capacitatea macrofagelor de a inactiva viruşii localizaţi extracelular, de a inhiba replicarea virală din celulele adiacente sensibile la infecţia virală sau de a distruge celulele infectate;
- rezistenţa internă pentru care este caracteristică capacitatea macrofagelor de a inhiba replicarea virală în interiorul macrofagilor.

Stabilitatea rezistenţei antivirale este variabilă. La dereglarea funcţiei sistemului imunitar (ce se întâmplă în infecţia herpetică cu evoluţie cronică şi des recidivantă), viruşii sunt capabili să scape de sub acţiunea factorilor imunitari. În infecţia herpetică brusc scade activitatea limfocitelor T. Replicarea viruşilor poate avea loc, uneori, în interiorul macrofagelor. Persistând în celulele-ţintă imunocompetente (VHU tipurile 6, 7, 8, VEB, CMV), viruşii pot deregla funcţia lor (de fagocitare, chemotaxis, de producere a anticorpilor şi citokinelor, inclusiv a interferonilor).

În cadrul studiului stării imunităţii la bolnavii supuşi examinării şi tratamentului, la centrul nostru s-a evidenţiat faptul că aproape la toţi cei cu infecţii herpetice era scăzut nivelul interferonului în ser, în special alfa-interferonul şi într-o măsură mai mică gama-interferonul. Cel mai probabil acest fapt se datorează epuizării interferonului în lupta cu viruşii, deoarece la influenţarea celulelor imunocompetente ale majorităţii bolnavilor cu stimulatori ai interferonogenezei sinteza lui revenea la normal. Doar la pacienţii cu evoluţie îndelungată a bolii (mai des cu "sindromul de oboseală cronică", cauzat de citomegalovirus, virusul Ebstein-Barr şi virusul herpetic uman tipul 6) au fost evidenţiate simptomele de

epuizare a interferonogenezei care, aparent, sunt legate de afectarea de către herpesviruşii daţi anume ale celulelor, responsabile de sinteza interferonilor.

La pacienţii cu recidive herpetice frecvente, cauzate de tipurile de HSV 1şi 2, în aproximativ 60% din cazuri s-a observat o reducere a conţinutului de NK, inclusiv la 25% din ei scăderea absolută şi/sau relativă a conţinutului de celule CD8+ (limfocite T-citotoxice). În cadrul studiului stării imunităţii la pacienţii cu "sindromul de oboseală cronică", cauzat de citomegalovirus, virusul Ebstein-Barr şi virusul herpetic uman tipul 6 (detectarea ADN-ului viral în sânge şi/sau salivă prin metoda PCR), adesea s-a marcat creşterea numărului total de limfocite, inclusiv creşterea numărului de limfocite B şi CD4+, reducerea activităţii funcţionale a limfocitelor T şi B şi, nu rareori, cu reducerea activităţii fagocitare a neutrofilelor.

Manifestările clinice ale infecţiilor herpetice

Manifestările clinice ale infecţiilor herpetice la om sunt diverse şi depind atât de etiologia agentului patogen, cât şi de mecanismul şi căile de infectare. În trecut, exista părerea despre afectarea selectivă de către VHS tipul 1numai a regiunii faciale, iar de către virusul VHS tipul 2 numai a regiunii externe a organelor genitale. Datele de care dispunem astăzi mărturisesc despre existenţa tropismului la ambele tipuri de viruşi. Mai mult decât atât, rolul VHS tipul 1 în dezvoltarea herpesului genital treptat creşte în întreaga lume. Datorită numeroaselor cercetări clinice şi instrumentale, a fost presupus rolul-cheie al viruşilor herpetici în dezvoltarea afecţiunilor cardio-vasculare şi a complicaţiilor lor. Efectul patogenetic al viruşilor constă în deteriorarea peretelui arterial, alterarea metabolismului proteic şi lipidic, stimularea proceselor autoimune şi dereglarea proceselor de coagulare a sângelui. Astfel, infecţiei herpetice i se atribuie rolul provocator în dezvoltarea ONMK, progresarea hipertensiunii arteriale, encefalopatiei discirculatorii, infarctului miocardic. Este demonstrat rolul virusului Ebstein-Barr în dezvoltarea neoplaziei cervicale intraepiteliale şi cancerului de col uterin. A fost descrisă insuficienţa hepatică acută, provocată de virusul herpes simplex. Virusul Ebstein-Barr poate mări riscul aterosclerozei diseminate.

Virușii herpesului uman	Afecțiunile de bază asociate cu tipul de herpes virus
VHS tip 1	Herpesul orofaringian (gingia și mucoasa cavității bucale), herpesul labial, herpesul cutanat, oftalmoherpesul, herpesul genital, encefalita herpetică, pneumonite
VHS tip 2	Herpesul neonatal, herpesul genital
Virusul Varicella Zoster (virusul herpes zoster)	Varicela, Zona zoster
Virusul Epstein-Barr	Mononucleoza infecțioasă, carcinom nazofaringeal, limfomul Burkitt, limfomul Bcelular, sindromul oboselii cronice și depresiei imune.
Citomegalovirusul	Anomalii congenitale ale SNC, retinopatii, pneumonie interstițială, hepatită și enterocolită
VHU tip 6	Exantem, sindromul oboselii cronice și depresiei imune
VHU tip 7	Sindromul oboselii cronice și depresiei imune
VHU tip 8	Sarcomul Kaposi la persoanele HIV-negative, sarcomul Kaposi la persoanele HIV-infectate și bolnavii cu SIDA

Aplicarea ozonului medical în tratamentul complex al infecțiilor herpetice

Tratamentul infecțiilor herpetice reprezintă una din cele mai complicate probleme medicale. În prezent, în terapia lor sunt utilizate preparatele – analogi nucleozidici (aciclovir, valtrex, famciclovir ș.a), preparate ale interferonului și inductori ai interferonogenezei, unele imunomodulatoare. Aceste preparate sunt parțial eficiente doar în perioada acutizării și au un efect temporar, fără a trece boala în stare de latență îndelungată, și nu conduc la însănătoșire. Ozonul medical, fiind un stimulator universal, inițiind și participând în diverse procese biochimice intracelulare ale organismului, poate deține rolul de imunomodulator activ. Plus la aceasta, la aplicarea locală a soluțiilor ozonate și a uleiului ozonat, acestea manifestă un efect antiinflamator, analgizant și regenerator puternic.

Efectul virusocid al ozonului este legat de alterarea lanţurilor polipeptidice ale anvelopei virale ce poate perturba capacitatea virusilor de a se ataşa de celulele-ţintă şi de a dezintegra una din catenele ADN sau ARN în două jumătăţi, subminând baza reacţiei de multiplicare. Virusurile incapsulate sunt mai sensibile la acţiunea ozonului decât cele neincapsulate. Aceasta se explică prin faptul că capsula conţine multe lipide care uşor interacţionează cu ozonul.

Descoperirea cea mai importantă a fost detectarea efectului antiviral al ozonului asupra culturii de limfocite infectate cu HIV-1. Mecanismul inactivării HIV se explică prin următoarele momente:

- distrugerea parţială a anvelopei virale şi pierderea de către el a proprietăţilor sale;
- inactivarea fermentului reverstranscriptazei ce inhibă procesul de transcripţie şi translaţie a proteinelor virale şi, respectiv, multiplicarea virusului;
- dereglarea capacităţii virusului de a se cupla cu receptorii celulelor-ţintă.

Molecula electrofilă a ozonului poate reacţiona cu o pereche de electroni liberi ai azotului în N-acetilglucozamină care se găseşte în acceptorii virali ai celulelor-gazdă. Aceasta reduce sensibilitatea celulelor la virus şi înlătură fenomenul de dependenţă. A fost constatat că ozonul poate inactiva virusul atât extracorporal, cât şi în interiorul celulelor. Studierea efectelor biologice ale ozonului asupra limfocitelor şi monocitelor a identificat rolul său activ ca inductor de citokine. Citokinele constau din asemenea substanţe ca interferonul, factorul de necroză tumorală şi interleukine care are proprietăţi antivirale şi imunomodulatoare. Mecanismele de apărare imună ale corpului uman reprezintă procese oxigen-dependente; acţiune importantă, imunoprotectoare de infecţii şi agenţi patogeni ai formaţiunilor tumorale au macrofagele şi granulocitele, surse de forme active de oxigen.

Chemotaxisul şi fagocitoza contribuie la creşterea metabolismului oxidativ. Rezultatele experimentelor mărturisesc despre creşterea biosintezei proteinelor termostabile în celulele mononucleare din sânge sub influenţa ozonului medical. Aceste proteine rezistă la efectele negative ale factorului de necroză tumorală şi au un rol important în sinteza şi persistenţa antigenelor necunoscute care protejează structura proteinelor şi stimulează sistemul imunitar.

Schemele de utilizare ale ozonului medical, propuse de noi, în tratamentul complex al infecţiilor herpetice permit obţinerea, în mod eficient, a normalizării şi creşterii tuturor verigilor sistemului imunitar de protecţie antiherpetică a bolnavului.

Metodele ozonoterapiei aplicate în tratamentul complex al infecţiilor herpetice

Administrarea sistemică a amestecului gazos de ozon-oxigen

Ozonarea sângelui (ATM) se aplică la bolnavii cu forme acute şi cronice în faza de acutizare a infecţiei herpetice, precum şi în formele recidivante cu scop de creştere a imunităţii antivirale şi înlăturarea sindromului de intoxicaţie. De regulă, se indică 10–12 proceduri de MAT cu concentraţia ozonului de 30–40 mg/l, iniţial peste o zi, până la dispariţia intoxicaţiei şi ameliorarea stării generale (5–7 proceduri), apoi de 1–2 ori pe săptămână.

La apariţia simptomelor de acutizare (senzaţii dureroase pe piele şi mucoase, hiperemie, prurit, vezicule herpetice), neîntrerupând cura de autohemoterapie majoră cu ozon, se asociază preparatele antiherpetice – analogii nucleozidelor (aciclovir, valtrex ş.a.).

Concomitent cu ozonoterapia, se recomandă de administrat antioxidanţi.

La tratamentul infecţiilor herpesvirale, cauzate de citomegalovirus, virusul Ebstein-Barr, viruşii tipurilor 6, 7, şi 8 în tratamentul complex se includ şi preparatele interferonului (cura de 1–3 luni) şi inductori ai interferonului.

La pacienţii supravegheaţi în Centrul de Ozonoterapie, cu sindromul oboselii cronice (CMV, VEB, VHU-6) în marea majoritate, pe fundalul terapiei administrate au diminuat slăbiciunile şi oboseala, a crescut capacitatea de muncă, au dispărut durerile de cap, vertijul, s-a normalizat temperatura corpului (dacă era crescută), au dispărut sau au diminuat alte manifestări patologice existente. După finisarea cursei de terapie complexă, bolnavii se simţeau "absolut sănătoşi". Doar la câţiva dintre pacienţi (inclusiv la 2 bolnavi care au suportat encefalită focală cauzată de virusul Ebstein-Barr) terapia antivirală cu interferon era nevoie de prelungit până la 3–4 luni. La majoritatea bolnavilor, viruşii herpetici (conform rezultatelor investigaţiilor PCR a ADN) dispăreau deja după

1–1,5 luni de tratament (în continuare, analizele de control se efectuau peste 1, 2, 6 luni după finisarea tratamentului).

Utilizarea ozonului medical în tratamentul diferitor forme de infecţii cu herpes simplex (în special, des recidivante) permite prelungirea semnificativă a perioadei de remisie a bolii. Durata perioadei de remisie în herpesul recidivant (1–2 ori pe lună) după ozonoterapie se prelungea, în medie, până la 5–6 luni, iar la o parte din bolnavi (25%) remisia a fost de 1 an şi mai mult.

În cadrul studiului statutul imun pe fundalul şi după finisarea curei de AHT, la toţi pacienţii cu modificări iniţiale ale indicilor avea loc normalizarea verigii celulare a imunităţii (inclusiv a activităţii funcţionale a limfocitelor, fagocitelor, neutrofilelor şi monocitelor). Dacă lipseşte posibilitatea ozonării sângelui, se poate de administrat intravenos, în perfuzie, soluţie fiziologică ozonată în doze terapeutice.

Aplicarea locală a amestecului gazos de ozon-oxigen

În perioada apariţiei erupţiilor cutanate, cu scop de grăbire a procesului regenerativ şi analgizare, pe fundalul cursului de ATM, se practică injectarea subcutanată a zonelor cu erupţii herpetice, în proiecţia şi în punctele de ieşire a trunchiurilor nevoase.

Injectarea începe imediat după apariţia manifestărilor cutanate (în primele ore sau în prima zi) în perimetrul zonei veziculelor herpetice (concentraţia ozonului în amestecul de gaze 3-9 mg/l, cu volumul până la 10 ml în funcţie de suprafaţa afectată, zilnic sau peste o zi). Cura constă din 1–5 proceduri.

În cazul nevralgiilor, atât pe fundalul erupţiilor, cât şi după dispariţia lor, se fac injecţii subcutanate pe traiectul trunchiurilor nervoase şi punctele de ieşire a nervilor. Concentraţia ozonului în amestecul de gaze este 10–20 mg/l (cu volumul total de 20–100 ml) de 2–3 ori pe săptămână. La o cură de tratament se indică 10–15 proceduri. Este posibilă repetarea curei peste 1–2 luni.

Rezultate optime se obţin la utilizarea topică a uleiului "Ozonid" – aplicarea uleiului pe zonele de erupţii herpetice pe piele şi mucoase până la vindecare de 3–5 ori în zi, zilnic.

La afectarea herpetică a conjunctivei sau corneei, amestecul ozon-oxigen se introduce sub conjunctivă 5–7, de 1–2 ori în săptămână. Concentraţia ozonului este de 0,5–1mg/l, volumul soluţiei de injectat – 0,3 ml.

Instilarea cu soluţie fiziologică ozonată sau apă distilată ozonată:

- În erupţii herpetice pe vulvă, vagin şi colul uterin se fac cure zilnice prin lavaj continuu cu soluţii ozonate cu concentraţia ozonului în soluţie de 3–7 mg/l, în volum de 300–400 ml. Procedura se efectuează în poziţia standard a pacientei în scaunul ginecologic. Folosind oglinda ginecologică, către zona afectată se trece un cateter plin din plastic, prin care, dintr-un flacon din plastic sau de sticlă, prin sistemul pentru perfuzii intravenose, se introduce prin picurări rapide sau în jet soluţia ozonată. Se recomandă 2–7 proceduri.
- În uretrită herpetică, în calitate de remediu de sanare şi imunomodulator suplimentar, este indicată introducerea zilnică sau peste o zi a soluţiei fiziologice ozonate cu concentraţia de 3–7 mg/l, volumul – de 10–20 ml.
- În stomatită herpetică sunt indicate clătirea gurii şi laringelui cu soluţie de apă distilată ozonată sau soluţie fiziologică ozonată cu concentraţia ozonului de 3–7 mg/l, 2–3 ori în zi, în volum de 200–300 ml. Durata tratamentului e de 3–5 zile, până la epitelizarea completă.

Astfel, utilizarea ozonoterapiei în tratamentul diferitelor forme de infecţii herpetice la om este patogenetic argumentată.

Ozonul medical produce următoarele efecte: antiviral direct, antiinflamator pronunţat, analgezic şi de regenerare. Fiind un imunomodulator universal, stimulează multe verigi ale sistemului imun de protecţie antivirală a omului.

Ozonoterapia, în tratamentul complex al infecţiilor herpetice, permite obţinerea unei remisii îndelungate a bolii, iar în unele cazuri – chiar eliminarea completă a viruşilor.

CAPITOLUL 4. APLICAȚIILE OZONOTERAPIEI ÎN GASTROENTEROLOGIE

4.1. Ozonoterapia în tratamentul complex al afecțiunilor Helycobacter dependente

Boala ulceroasă a stomacului, boala ulceroasă a duodenului, gastrita cronică și duodenita cronică constituie o parte considerabilă a afecțiunilor tractului digestiv.

Descoperirea în a. 1983 a microorganismului Helycobacter (Campylobacter) pylori de către savanții australieni V. Marshall și J. Warren a dat un puternic impuls pentru studierea problemelor de etiologie, patogeneză și tratament al afecțiunilor zonei gastro-duodenale. Având în vedere rolul important al Helycobacterului pylori în etiologia și patogenia gastroduodenitei cronice, ulcerului gastric și duodenal, aceste boli au fost unite sub denumirea comună de *afecțiuni Helycobacter dependente.*

Analizând efectele terapeutice ale aplicării ozonului cu scop curativ, cum ar fi:

- optimizarea peroxidării lipidelor, în urma căreia are loc stimularea protecției antioxidante;
- influența imunomodulatoare semnificativă;
- ameliorarea proceselor microcirculatorii;
- stimularea proceselor reparative;
- acțiune pronunțată antimicrobiană, antivirală și fungicidă, se poate de presupus că ozonoterapia trebuie să acționeze atât asupra verigii etiologice, cât și asupra celei patogenetice de dezvoltare a gastritei și duodenitei cronice, bolii ulceroase a stomacului și duodenului. Deoarece la baza acestei patologii stă dereglarea proceselor microcirculatorii, statusului imun, dezechilibrul proceselor de peroxidare a lipidelor și a sistemului antioxidant, este indicată administrarea amestecului ozon-oxigen.

Aplicând în tratamentul afecțiunilor Helycobacter dependente *diverse combinații de remedii medicamentoase, putem obține un procent* înalt de eradicare a Helycobacter pylori la nivelul mucoasei gastrice. Însă remediile medicamentoase utilizate au influență ambiguă asupra mucoasei gastrice și duodenale, având o acțiune iritantă. Aceasta se manifestă prin faptul că, uneori, este dificil de a obține epitelizarea defectului ulceros, eradicarea Helycobacter pylori și, simultan, a remisiei endoscopice a bolii.

În acelaşi timp, prin folosirea ozonoterapiei se reduce semnificativ dezvoltarea complicaţiilor. De asemenea, este necesar de menţionat că în toate cazurile de comparaţie a tratamentului antihelycobacter cu O_3 şi fără el a fost evidenţiată o acţiune cu o eficienţă mai semnificativă a tratamentului cu utilizarea ozonului asupra parametrilor estimaţi ai mucoasei gastrice şi duodenale.

Sub acţiunea ozonoterapiei are loc stimularea atât a imunităţii umorale, cât şi a celei celulare. Totodată, în imunitatea celulară se activează răspunsul imun atât din partea celulelor T, cât şi a celulelor B. Însă nu în toate cazurile de ozonoterapie răspunsul apare imediat după terapie. În unele cazuri, acesta apare întârziat şi este decelat la 6 săptămâni după finisarea terapiei. Aparent, nu putem spune că stimularea imunităţii umorale şi celulare singure poate conduce la eradicarea Helycobacter pylori, dar nici nu putem nega faptul că, în asociere cu acţiunea antihelicobacteriană a ПКВ, activarea **sistemului imun contribuie la intensificarea efectului antihelycobacterian al tratamentului.**

Participarea peroxidării lipidice în patogeneza ulcerului gastroduodenal şi a gastritei cronice este indiscutabilă, fapt asupra căreia s-a atras atenţia în numeroase lucrări ştiinţifice (K. K. Dalidovich, 1992; I.I. Degtyarev, 1995; V.G. Podoprigorava, 1998; Y.V. Bulkley, 1991; Halliwill V. et al 1992). Concomitent, impactul ozonului asupra stării de peroxidare a lipidelor şi asupra sistemului antioxidant este dovedit (K. N. Kontorsşcikova, 1992; E.V. Ţahov, 1992). A fost stabilit veridic că la utilizarea în tratament a ozonului se observă o reducere semnificativă a produşilor peroxidării lipidice şi o creştere considerabilă a apărării antioxidante a organismului care se manifestă prin stimularea sistemului antioxidant.

Una dintre caracteristicile esenţiale ale eficacităţii terapiei antiulceroase este recidivarea bolii (A.S. Loghinov, 1983; P.Y. Grigoriev, 1996). La obţinerea unei perioade fără recăderi cu durata mai mare de 3 ani putem vorbi despre vindecarea bolii ulceroase a duodenului (P.Y. Grigoriev, 1998).

În tratamentul complex al bolnavilor cu afecţiuni helycobacter dependente se folosesc următoarele metode ale ozonoterapiei.

Autohemoterapia majoră cu ozon

Cura de tratament constă din 10–15 sesiuni, frecvenţa sesiunilor se determină în funcţie de gravitatea patologiei şi gradul intoxicaţiei. Primele 2–3 şedinţe pot fi efectuate zilnic sau peste o zi. Apoi, de 1–2 ori

pe săptămână, cu concentraţia ozonului de 30–50 mg/l. Concomitent, în timpul curei de ozonoterapie, au fost administraţi diverşi antioxidanţi în dozele convenţionale: mexidol, picnogenol, aevit, triavit, antoxinat, soluţie de seleniu ş.a.

Soluţia fiziologică ozonată

Pentru ozonare, de obicei, se utilizează soluţia fiziologică de clorură de natriu, prin care se trece amestecul gazos ozon-oxigen până când se atinge concentraţia ozonului în soluţie de 4–6 mg/l. Cura de tratament constă din 10–15 şedinţe, frecvenţa sesiunilor se determină în dependenţă de gravitatea patologiei şi gradul intoxicaţiei. Primele 2–3 şedinţe pot fi efectuate zilnic sau peste o zi. Apoi, de 1–2 ori pe săptămână.

Insuflaţii intestinale cu amestecul gazos de ozon-oxigen

În ziua efectuării procedurii, marea autohemoterapie şi soluţia fiziologică ozonată nu se administrează.

Printr-un cateter de plastic de unică folosinţă, care se plasează în ampula rectală, se introduce amestecul ozon-oxigen în volum de la 100 până la 300 ml. Concentraţia ozonului este de 30–80 mg/l. Cura de tratament constă din 10–15 şedinţe.

Apa minerală ozonată

Pentru ozonare poate fi folosită apa minerală de masă sau curativă. Ozonarea se face prin metoda barbotării până la obţinerea concentraţiei ozonului în apă de 8–10 mg/l.

Se indică câte 150–200 ml de apă cu 20–30 minute înainte de mâncare timp de 14 zile.

Uleiul vegetal ozonat

Uleiul vegetal se ozonează prin metoda standard. Se acordă preferinţă uleiului de măsline şi uleiului din seminţe de struguri.

Se indică câte 10–15 ml cu 20–30 de minute înainte de mâncare timp de 14 zile.

Aplicarea ozonoterapiei în cure de tratament complex în perioada de acutizare şi ca tratament pentru prevenirea recidivelor la bolnavii cu boala ulceroasă, permite obţinerea unei remisii stabile la mai mult de 80% dintre pacienţi.

Astfel, utilizarea ozonoterapiei a permis reducerea costului tratamentului bolilor helycobacter-dependente de 2–5 ori, fără a pierde din eficacitatea tratamentului.

Rezumând cele menţionate, se poate afirma că prin utilizarea ozonului în tratamentul bolilor helycobacter-dependente, a fost obţinută o metodă terapeutică puternică care este destul de simplă, necostisitoare şi care, în acelaţi timp, manifestă o eficacitate înaltă, acţionând simultan asupra mai multor verigi patogenetice ale bolii. Ozonoterapia permite de a renunţa la administrarea antibioticelor în tratamentul bolilor condiţionate de Helycobacter pylori. Terapia cu ozon trebuie să fie mai larg utilizată în tratamentul ulcerului peptic şi a gastritei cronice.

4.2. Ozonoterapia în afecţiunile intestinale

Afecţiunile intestinului gros au dobândit în ultimii ani o răspândire tot mai mare. Acest lucru este condiţionat de un şir întreg de factori, printre care un rol important îl joacă modificările în regimul şi caracterul alimentaţiei omului modern, reducerea conţinutului de fibre alimentare din raţion, dereglarea activităţii motorii. În plus, o mare importanţă, conform opiniilor contemporane, se acordă numărului crescut de patologii inflamatorii cronice asociate, administrării considerabile, deseori necontrolate, de preparate antibacteriene, creşterii frecvenţei diferitor manifestări alergice.

Spectrul bolilor intestinale este destul de vast. Printre ele pot fi menţionate atât stările care, practic, nu cauzează modificări morfologice grave din partea mucoasei intestinului gros (sindromul intestinului iritabil), cât şi afecţiunile care decurg cu leziuni extinse erozive sau ulceroase ale diferitor compartimente ale mucoasei, însoţite de sângerări sau, chiar, de hemoragii intestinale masive (colita ulceroasă nespecifică, boala Crohn).

Diversitatea mecanismelor acţiunii terapeutice a ozonului, în special capacitatea lui de a manifesta efect antiinflamator, antibacterial şi antiviral, de a ameliora microcirculaţia din contul corijării proprietăţilor reologice dereglate ale sângelui, de a preveni dezvoltarea stresului oxidativ, de a contribui la creşterea oxigenării ţesuturilor şi de a avea efect imunomodulator, ne permit să tragem concluzii asupra utilizării patogenetic-argumentate a factorului fizic respectiv la pacienţii cu diverse patologii intestinale.

Către primele lucrări, consacrate utilizării terapeutice ale ozonului în afecţiunile intestinale, pot fi atribuite cele ale cercetătorului german E. Pair care încă în a. 1935 a raportat despre experienţa pozitivă a administrării rectale a ozonului în bolile intestinului gros şi rectului. Mai târziu, aceste studii au fost continuate şi extinse de către concetăţeanul său

P. Auburg (1936). Explorarea în continuare a posibilităţilor de tratare a bolilor intestinului gros prin utilizarea ozonului a fost efectuată şi de alţi specialişti.

Deja în anii '30 au fost obţinute date care mărturiseau despre faptul că administrarea rectală a amestecului ozon-oxigen conduce la creşterea presiunii parţiale a oxigenului în sânge.

În urma efectuării unui şir de studii experimentale de către cercetătorii germani H. G. Knoh şi W. Klug (1990), a fost stabilit că la introducerea rectală a amestecului ozon-oxigen, creşterea concentraţiei oxigenului în sânge şi în ficat a fost de 20–30% mai mare comparativ cu insuflarea oxigenului pur. La aplicarea acestei metode în tratamentul pacienţilor, s-a constatat că o persoană adultă uşor suportă introducerea rectală a gazului în volum de până la 800 ml în timp de 1 minută, practic, fără careva efecte secundare. Resorbţia amestecului ozon-oxigen în sânge prin peretele intestinului gros se produce destul de rapid, atingând maximumul deja peste 1–2 minute, apoi, scăzând treptat, timp de 1 oră. Toate acestea conduc la creşterea presiunii parţiale a oxigenului în tot organismul.

Efectuarea procedurii de insuflare intestinală necesită respectarea anumitor reguli. În particular, la tratarea unui şir de afecţiuni, presiunea gazului introdus în cavitatea intestinului trebuie să fie minimă, pentru a evita producerea unei acţiuni traumatizante suplimentare asupra peretelui intestinal deja patologic modificat. Plus la aceasta, trebuie să ţinem cont şi de faptul că procedura de insuflare rectală a amestecului de gaze ozon-oxigen în intestin, de rând cu marea autohemoterapie şi introducerea intravenoasă a soluţiei fiziologice ozonate, se referă la metodele generale ale ozonoterapiei, deci pe lângă acţiunile locale (în lumenul intestinului gros), manifestă şi acţiune sistemică asupra organismului pacientului.

Conform datelor diferitor cercetători, concentraţia ozonului în amestecul introdus poate varia într-un diapazon destul de larg şi constituie de la 5 până la 60 mg/l.

Metodologia ozonoterapiei

Caracterul metodelor terapeutice, aplicate pentru tratarea bolnavilor cu diverse patologii intestinale, depinde de severitatea bolii de bază, prezenţa anumitor complicaţii sau a comorbidităţilor. În practica clinică cel mai frecvent sunt utilizate insuflaţiile rectale ale amestecului gazos de

ozon-oxigen. Volumul de gaz introdus poate varia în mod substanţial: de la 50–100 ml până la 500–800 ml pentru o procedură şi chiar mai mult. Trebuie de menţionat că, la introducerea cantităţilor suficient de mari ale amestecului de gaze ozon-oxigen, este necesară pregătirea obligatorie a pacientului către procedură prin curăţarea prealabilă a intestinului.

În continuare este prezentată o listă a afecţiunilor în care este posibilă şi adecvată indicarea procedurilor de ozonoterapie sub formă de monoterapie sau în asociere cu alte metode fizice sau preparate medicamentoase:

- proctită cronică, proctosigmoidită;
- colită ulceroasă nespecifică, boala Crohn;
- sindromul de colon iritabil;
- fisurile anale cronice;
- hemoroizii;
- tuberculoza intestinală;
- stările postoperatorii, inclusiv cele determinate de cancerul colorectal;
- ulcerele intestinale nespecifice (ischemice, actinice, decubitale ale intestinului gros ş.a.).

La efectuarea tratamentului este necesar să se ia în considerare mai multe aspecte, şi anume: în cazurile în care evoluţia bolii este însoţită de leziuni eroziv-ulceroase ale mucoasei, în particular, aceasta este caracteristic pentru colita ulceroasă nespecifică (boala Crohn), cu scopul de a obţine efectul hemostatic se recomandă introducerea rectală a amestecului ozon-oxigen cu o concentraţie înaltă a ozonului (40–60 mg/l, iar în unele cazuri până la 80 mg/l). Însă volumul gazului introdus depinde de toleranţa pacientului şi la prima etapă de tratament poate să nu depăşească 40–60 ml, cu posibilitatea de creştere a lui spre sfârşitul curei de tratament până la 200–300 ml şi mai mult.

În cazul când scopul tratamentului constă în reducerea manifestărilor ischemice, ameliorarea troficii mucoasei intestinale şi activarea proceselor reparative, atunci, desigur, concentraţia ozonului în amestecul introdus trebuie să fie redusă până la 10–20 mg/l, iar volumul – de la 50 ml până la 150 ml.

În tratamentul bolilor inflamatorii ale intestinului, se utilizează insuflaţii rectale ale amestecului gazos ozon-oxigen cu concentraţia ozonului de la 10 până la 40 mg/l în volum de 50–300 ml. Având în vedere

că ozonul în concentraţii mai mici influenţează activ asupra peristalticii intestinale, intensificând-o, astfel de proceduri sunt recomandate îndeosebi în atonia intestinală. În stările spastice însă, dimpotrivă, se recomandă indicarea concentraţiilor mai mari de ozon.

Pentru tratamentul fisurilor anale cronice, concomitent cu insuflaţiile rectale ozonate în concentraţii mici, este rezonabil de a utiliza şi aplicaţii cu ulei ozonat. Uleiul ozonat poate fi aplicat şi în scopul tămăduirii dilatărilor nodulilor hemoroidali. În aceste cazuri, este indicată irigarea cu soluţie fiziologică sau apă distilată ozonată.

Procedurile ozonoterapiei generale (insuflările rectale cu amestecul ozon-oxigen sau introducerea intravenoasă a soluţiei fiziologice ozonate) în tratamentul tuberculozei intestinale trebuie combinate cu tratamentul medicamentos specific.

Un efect terapeutic bun se poate observa la utilizarea ozonului pentru cuparea manifestărilor colitelor ischemice şi actinice. Concentraţiile mici de ozon (până la 20–25 mg/ml) în amestecul gazos ozon-oxigen introdus per rectum contribuie la ameliorarea stării clinice a pacienţilor şi la o dinamică pozitivă semnificativă a indicilor endoscopici.

În prezent, au fost elaborate metode de aplicare a ozonoterapiei în aşa o stare, des întâlnită, cum este disbacterioza intestinală, căreia îi este dedicat un capitol aparte în această monografie. Astfel, putem considera că metoda ozonoterapiei poate fi aplicată pe scară largă în diverse patologii intestinale, este simplă în efectuare, ieftină şi accesibilă şi considerabil mai eficace decât multe alte metode cunoscute.

4.3. Pancreatita acută

Pancreatita acută este o maladia, la baza căreia stă autoliza ţesuturilor pancreasului, condiţionată de activarea enzimelor în ductele pancreatice.

Factorii etiologici ai pancreatitei acute pot fi uniţi în 3 grupe:

1) mecanici;
2) neuroumorali;
3) toxico-alergici.

Tabloul clinic

Cele mai comune simptome de pancreatită acută includ durere, vomă şi manifestări de ocluzie intestinală dinamică. Severitatea simptomelor depinde de profunzimea şi extinderea leziunilor pancreasului. Sim-

ptome mai puţin specifice sunt xerostomia, greaţa fără vomă, sughiţul chinuitor, eructaţiile şi hemoragiile gastro-intestinale secundare.

În colecisto-pancreatită acută, se observă asocierea simptomelor de colecistită şi pancreatită acută. Boala debutează cu simptome de colecistită: dureri tipice localizate în hipocondrul drept cu iradiere în umărul şi omoplatul drept; dureri în proiecţia vezicii biliare; nu rareori, rigiditatea peretelui abdominal în cadranul superior drept; simptomele Murphy, Ortner pozitive ş.a. Uneori, se poate palpa vezica biliară mărită şi dureroasă. La unii pacienţi se observă coloraţia icterică a tegumentelor.

Tratamentul

Pacienţii cu pancreatită acută se recomandă să fie internaţi în secţia de chirurgie şi monitorizaţi intensiv. Pentru 3–4 zile se exclude alimentaţia orală. Terapia de dezintoxicare se efectuează cu soluţii de glucoză şi saline în perfuzie; medicaţia antalgică se face cu preparate antispa-stice, analgetice şi narcotice (cu excepţia Morfinei); se indică antibiotice cu spectru larg de acţiune şi tratament simptomatic.

Argumentarea patogenetică a tratamentului complex cu ozon în pancreatita acută

Mecanismul dezvoltării pancreatitei acute constă în activarea, iniţial, a enzimelor pancreatice, iar ulterior şi a enzimelor tisulare. Deseori dereglarea fluxului secretului pancreatic se asociază cu hipersecreţia lui, fapt ce majorează hipertensiunea intraductală.

Printre mecanismele primare de activare a enzimelor pancreatice, pot fi evidenţiate următoarele:

– ductul comun cu fluxul biliar, deseori infectat, în ductul pancreatic;

– blocarea fluxului sucului pancreatic cu dezvoltarea hipertensiunii intraductale şi ruperea ulterioară a structurilor ductoacinare şi pătrunderea secretului în ţesutul interstiţial;

– tulburările circulatorii la nivel de pancreas (vasculite, tromboze, embolii, insuficienţă cardiacă etc.);

– leziuni toxice şi alergice ale pancreasului.

Pătrunderea în sânge şi limfă a fermenţilor pancreatici, a produselor de degradare enzimatică a proteinelor şi lipidelor, a aminelor biogene şi activarea sistemelor kininic şi plasminic se manifestă prin toxemie. Aceasta se caracterizează prin dereglări hemodinamice şi ale funcţiei sistemului nervos central şi leziuni ale organelor parenchimatoase.

Unul dintre mecanismele dezvoltării pancreatitei acute este dereglarea circulaţiei sangvine pancreatice (vasculite, tromboze, embolii, insuficienţă cardiacă ş.a.). Aplicarea ozonoterapiei intensifică microcirculaţia din contul ameliorării proprietăţilor reologice ale sângelui, mărind oxigenarea ţesuturilor (Максимов В.А., 1998).

În urma cercetărilor, efectuate în ultimii ani, s-a constatat că utilizarea ozonului reduce conţinutul metaboliţilor neoxidaţi din plasmă (Viebahn R.), ameliorează microcirculaţia şi proprietăţile reologice ale sângelui, măreşte capacitatea de oxigenare a sângelui şi facilitează cedarea oxigenului din oxihemoglobină către celule şi, datorită importanţei acestor mecanisme antihipoxice, reduce severitatea hipoxiei tisulare (Перетяган С.Л., Конторщикова К.Н.). Ozonarea menţine viteza relativ înaltă a fluxului de sânge în patul microcirculator, preîntâmpină dezvoltarea parezei tonusului vascular al arteriolelor şi venulelor (Бояринов Г.А., Соколов В.В., 1999). În plus, având o influenţă pozitivă asupra metabolismului eritrocitelor, sporeşte rezistenţa membranară şi previne formarea unui număr mare de celule distructive şi modificate şi agregarea acestora.

Analiza activităţi unui şir de sisteme proteolitice, în primul rând, a dezvăluit interacţiunea lor reciprocă cu parametrii peroxidării lipidelor şi sistemul de protecţie antioxidant.

Optimizarea sistemelor pro- şi antioxidante ale organismului este unul dintre efectele biologice majore ale acţiunii sistemice a ozonoterapiei, realizat prin influenţa asupra membranelor celulare şi constând în normalizarea echilibrului dintre nivelul produşilor peroxidării lipidice şi sistemul de protecţie antioxidant. Ca răspuns la introducerea ozonului, în ţesuturi şi organe are loc creşterea compensatorie, în primul rând, a activităţii fermenţilor antioxidanţi – superoxiddismutazei, catalazei şi glutationperoxidazei (Конторщикова К.Н.).

În multe stări patologice şi mai ales în prezenţa proceselor inflamatorii este net exprimat efectul analgetic al ozonului, condiţionat de aportul treptat al oxigenului în zona inflamaţiei şi oxidarea mediatorilor alogeni care se formează în regiunea ţesuturilor lezate şi sunt implicaţi în transmiterea semnalelor nociceptive către SNC (Riva Sanseverino E., 1989). Prin aceasta se explică suprimarea durerii acute la administrarea ozonului în pancreatita acută.

4.4. Pancreatita cronică

Pancreatita cronică este o boală inflamatorie a pancreasului, caracterizată prin necroză focală însoţită de fibroză segmentară sau difuză şi dezvoltarea insuficienţei pancreatice de diferit grad. Distrugerea ireversibilă a pancreasului poate fi factorul de risc pentru transformarea pancreatitei acute în cronică sau aceasta din urmă se poate dezvolta primar.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale pancreatitei cronice sunt reprezentate de sindromul algic (dureri în etajul superior al abdomenului cu iradiere în spate, iar uneori cu debut în regiunea lombară), semne de insuficienţă pancreatică exocrină (polifecalie, steatoree, scădere ponderală), simptome ale diabetului zaharat. Alterarea toleranţei la glucoză şi diabetul zaharat manifest se determină la 30% din bolnavi cu pancreatită cronică. La baza dezvoltării ei se află lezarea tuturor celulelor aparatului insular al pancreasului ce se soldează nu doar cu o insuficienţă de insulină, ci şi de glucagon.

Tratamentul

- La baza tratamentului pancreatitei cronice stau 3 principii:
- respectarea unei diete care nu intensifică funcţia secretorie a pancreasului şi suprimarea consumului de alcool;
- corectarea insuficienţei pancreatice exo- şi endocrine;
- cuparea sindromului algic şi prevenirea complicaţiilor.

Indicaţiile pentru tratamentul chirurgical al pancreatitei cronice sunt:

- operaţia este justificată când se determină leziuni de focar: prezenţa structurii sau obstrucţia ductului de către un calcul;
- chisturi sau pseudochisturi pancreatice, abcese;
- hemoragii gastro-intestinale recidivante, în pofida tratamentului combinat adecvat aplicat.

Argumentarea patogenetică a ozonoterapiei în pancreatita cronică

Una dintre ipoteze este teoria autodigestiei, conform căreia enzimele proteolitice (tripsinogenul, chimotripsinogenul, proelastaza şi fosfolipaza A) se activează în lumenul ductelor pancreatice şi nu în lumenul intesinal. Enzimele activate nu numai că digeră ţesuturile pancreatice şi ale organelor adiacente, dar pot să activeze şi alţi fermenţi, cum ar fi elastaza şi fosfolipaza. Toate acestea condiţionează lezarea şi distrugerea celulelor cu dezvoltarea inflamaţiei active şi a fibrozei.

Având în vedere că ozonul intensifică microcirculaţia şi măreşte oxigenarea ţesuturilor (Максимов В.А., Зеленцов С.Н., Каратаев С.Д.), aplicarea ozonoterapiei reduce edemul panceatic.

Ozonoterapia intensifică cedarea oxigenului ţesuturilor insuficient aprovizionate cu sânge care a fost confirmată prin analiza compoziţiei gazoase a sângelui. Cercetările îndelungate asupra măsurării gazelor sangvine au evidenţiat reducerea PaO_2 de la normă (40 mmHg) până la 20 mmHg şi chiar mai jos (Rokitansky et al., 1981). Acest lucru înseamnă că în ţesuturile insuficient aprovizionate cu sânge se eliberează mai mult oxigen – un astfel de efect este imposibil de obţinut cu ajutorul medicamentelor. Creşterea suplimentară a numărului ionilor de hidrogen din contul măririi capacităţii de tampon a hemoglobinei oxidate are, de asemenea, un efect de dezoxigenare, cunoscut ca "efectul Bohr".

Efectul antiinflamator al ozonului conduce la restabilirea fluxului dereglat al secretului panceatic (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Ходак А.В., Каратаев С.Д., 1999).

Ozonul este capabil să oxideze compuşii ce conţin legături duble, în special, acidul arahidonic (20:4) şi prostaglandinele sintetizate din el – substanţe biologic active, implicate în dezvoltarea şi menţinerea procesului inflamator. În afară de aceasta, reduce gradul de hipoxie tisulară şi restabileşte procesele metabolice în ţesuturile lezate din regiunea inflamaţiei şi corectează pH-ul şi echilibrul electrolitic. Anume pe aceasta se bazează efectul antiinflamator (Wong R., Gomez S.).

În ameliorarea sindromului durerii cronice un rol important i se atribuie restabilirii echilibrului dintre procesele peroxidării lipidice şi sistemul de apărare antioxidant şi de activare a sistemelor mediatoare antinociceptive. Acest lucru reduce cantitatea de produse moleculare toxice ale peroxidării lipidelor (malondialdehidei şi bazelor Schiff) pe suprafaţa membranelor celulare care modifică funcţia enzimelor membranare ce participă în sinteza de ATP şi întreţinerea activităţii vitale a ţesuturilor şi organelor şi care poate fi observat în multe afecţiuni cronice, însoţite de sindromul algic.

Aplicarea ozonoterapiei, datorită efectului analgezic al ozonului (Rilling S., Viiebahn R., 1987), exclude necesitatea administrării analgeticelor. Acţiunea bactericidă şi imunostimulatoare a ozonului (Максимов В.А., Каратаев С.Д., Чернышев А.Л., 1998; Каратаев С.Д., 1999) permit efectuarea măsurilor de profilaxie a complicaţiilor septice în pancrea-

tita cronică fără administrarea antibioticelor (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Ходак А.В., Каратаев С.Д., 1999). De asemenea, se foloseşte şi capacitatea ozonului de a reduce hiper-glicemia (Максимов В.А., Щербина Т.М., 1999). Aceasta previne dezvoltarea diabetului zaharat secundar în pancreatita cronică sau permite reducerea dozei de insulină sau a altor preparate hipoglicemiante.

A fost efectuat un studiu asupra funcţiei exocrine a pancreasului la 21 de pacienţi cu pancreatită cronică ce administrau monoterapie cu soluţie fiziologică ozonată (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Ходак А.В., Каратаев С.Д., 1999). Secreţia a fost stimulată prin introducerea intraduodenală a acidului clorhidric şi metioninei (metionina în doză de 25 mg/kgcorp dizolvată în 30,0 ml 0,5% soluţie de acid clor-hidric).

Conform datelor *tabelul 4.2,* după efectuarea ozonoterapiei, creşte semnificativ secreţia pe oră a sucului pancreatic, concentraţia medie a amilazei şi a bicarbonatului la stimularea timp de o oră, deci, are loc stimularea funcţiei pancreatice exocrine.

Astfel, tratamentul cu ozon al pancreatitei cronice conduce la recuperarea funcţiei exocrine a pancreasului.

4.5. Colecistita acută

Colecistita acută este o inflamaţie gravă a peretelui vezicii biliare însoţită de tulburări de tonus şi motilitate ale căilor biliare extrahepatice. Este determinată de boala colelitiazică, uneori colecistita acută este privită ca o complicaţie a colelitiazei. Colecistita acută se dezvoltă în urma pătrunderii infecţiei în peretele vezicii biliare. Speciile bacteriene mai frecvent izolate sunt E. coli, Enterococcus, Staphylococcus, Pseudomonas aeruginosa ş.a.

Tratamentul

Bolnavii cu suspecţie la colecistită acută sunt internaţi în secţia de chirurgie. Până la stabilirea diagnosticului cert, se efectuează tratamentul conservativ: se recomandă regim la pat, restricţie alimentară, pungă cu gheaţă în regiunea hipocondrului drept, se administrează preparate analgetice şi spasmolitice. Se instituie terapia infuzională şi se indică antibiotice cu spectru larg de acţiune.

Dacă timp de 24 de ore de tratament intensiv procesul inflamator nu regresează, se indică intervenţia chirurgicală de urgenţă.

Argumentarea patogenetică a ozonoterapiei în colecistita acută

După cum a fost menţionat anterior, colecistita acută se dezvoltă la penetrarea infecţiei în peretele vezicii biliare. S-a constatat că provoacă infecţia agenţii patogeni E. coli, Enterococcus, Staphylococcus, Pseudomonas aeruginosa ş.a. Dereglarea fluxului bilei (staza) şi lezarea mucoasei veziculare conduce la pătrunderea infecţiei din lumenul vezicii biliare în peretele ei. Cauza cea mai frecventă a stazei biliare este inclavarea unui calcul în colul vezicii biliare, în colecist sau în coledoc, de asemenea procesele patologice în zona pericistică (papilită, stenoze cicatriceale, tumori ş.a.). Sunt importante şi modificarea proprietăţilor bactericide ale bilei şi lezarea mucoasei veziculare de către enzimele pancreatice. Esenţială este şi dereglarea microcirculaţiei în peretele vezicii biliare. Infecţia poate pătrunde în colecist pe cale ascendentă (enterogenă), hematogenă şi limfogenă.

Ţinând cont de faptul că colecistita acută se dezvoltă la pătrunderea infecţiei în peretele vezicii biliare, importanţă deosebită se acordă acţiunii bactericide şi imunostimulatorii a ozonului (Максимов В.А., 1998; Карапаев С.Д., 1999).

Ţinta primară a acţiunii biocide a ozonului o reprezintă membranele plasmatice ale celulelor. La acţiunea ozonului asupra membranei celulare, oxidarea lipidelor membranare are loc, prevalent, după mecanismul ozonolizei legăturilor duble. Acţiunea ozonului este direcţionată în primul rând spre regiunile mai polarizate ale membranelor, datorită accesibilităţii lor extracelulare. Cauza directă a distrugerii bacteriei la acţiunea ozonului sunt leziunile locale ale membranei plasmatice care conduc la dereglarea activităţii vitale a celulei bacteriene şi/sau pierderea capacităţii de a se reproduce.

Nu trebuie de exclus şi acel mecanism pe care organismele vii îl folosesc pentru a elimina antigenele străine, cu acţiunea radicalilor liberi ai oxigenului care se formează la descompunerea ozonului în mediul apos. Anume prin prezenţa radicalului hidroxil înalt reactiv se explică acţiunea distructivă a ozonului asupra majorităţii microorganismelor.

A fost demonstrată creşterea sensibilităţii bacteriei la acţiunea bactericidă a complementului sub influenţa ozonului. Soluţiile ozonate au un impact eficient asupra Staphylococcus aureus meticilin rezistent. Aceiaşi autori au descoperit o puternică acţiune virusolitică împotriva enterovirusilor şi virusului poliomielitic.

Potrivit datelor lui Viebahn, molecula electrofilă a ozonului poate interacţiona cu o pereche de electroni liberi ai azotului din N-acetilglucozamină care se depistează în acceptorii virali ai celulei-gazdă, reducând sensibilitatea celulelor faţă de viruşi şi înlătură fenomenul de dependenţă. Mai mult decât atât, a fost stabilit că ozonul poate inactiva virusul atât extracorporal, cât şi intracelular.

În afară de aceasta, multe infecţii s-au dovedit a fi rezistente la antibiotice, dar posibile de inactivat cu ozon în concentraţii netoxice pentru celulele organismului.

Un rol important revine influenţei ozonului asupra sistemului nespecific de apărare a organismului (activarea fagocitozei, intensificarea sintezei citokinelor – interferonului, factorului de necroză tumorală, interleukinelor), precum şi a componentelor imunităţii umorale şi celulare.

Aplicarea ozonoterapiei în colecistita acută, în special în forma catarală, permite instituirea tratamentului fără a recurge la antibiotice.

Este important şi efectul antiinflamator al ozonoterapiei (Максимов В. А., 1999). Ozonoterapia în colecistita acută conduce la scăderea semnificativă a sindromului algic (Максимов В.А., Чернышев А.Л., Каратаев С.Д., 1997), fapt ce permite reducerea dozei analgeticelor, iar, uneori, chiar şi renunţarea la ele. La stoparea procesului inflamator în colecistita acută contribuie proprietatea ozonului de a intensifica microcirculaţia şi de a mări oxigenarea ţesuturilor (Максимов В.А., Зеленцов С.Н., Каратаев С.Д., 1998).

4.6. Colecistita cronică

Deosebim colecistită cronică litiazică şi colecistită cronică alitiazică.

Colecistita cronică litiazică se caracterizează prin accese de colică biliară recidivante, mai rar – prin dureri permanente cu localizare în hipocondrul drept.

Simptome certe ale colecistitei calculoase sunt:

1. Dureri în hipocondrul drept – acute, sub formă de accese cu caracter colicativ, cu durata de la 1 până la 72 ore.
2. Perioade de remisie fără dureri (săptămâni – luni).
3. Intoleranţa alimentelor grase şi prăjite, asociată cu o insuficienţă biliară existentă.
4. Meteorism.
5. Simptome vezicale pozitive (Ortner, Murphy, Kehr ş.a.) .
6. USG – calculi biliari şi îngroşarea pereţilor vezicii biliare.

Indicaţiile tratamentului chirurgical cuprind următoarele:

1. Vezică biliară afuncţională conform datelor USG sau colecistografiei.
2. Coledocolitiază.
3. Gangrena vezicii biliare.
4. Ocluzie intestinală, condiţionată de calculi biliari.

Indicaţiile tratamentului conservativ al colecistitei cronice calculoase includ:

1. Pacienţii care refuză intervenţia chirurgicală.
2. Pacienţii cu risc chirurgical cresut (vârstnici, prezenţa comorbidităţilor ş.a.)
3. Vezica biliară funcţională.
4. Calculi biliari roentgen-negativi (calculi colesterolici), 2–3 cu diametrul până la 10 mm, lipsa calculilor calcificaţi, calcul unic cu diametrul până la 10 mm.

Colecistita cronică alitiazică este cauzată de streptococ, stafilococ, proteus şi enterococ. Microbii pătrund în vezica biliară pe cale hematogenă, limfogenă şi de contact din intestin. La dezvoltarea procesului inflamator în colecist contribuie staza biliară.

Tabloul clinic al colecistitei *cronice acalculoase* se caracterizează prin evoluţie lent progresivă cu acutizări periodice. Simptomul de bază îl constituie durerea în hipocondrul drept. Caracterul durerii depinde de tipul dischineziei căilor biliare asociate. Apariţia sau intensificarea durerilor este tipică după ingerarea alimentelor picante, grase, prăjite sau a alcoolului. Durerile sunt însoţite de simptome dispeptice: greaţă, eructaţii, meteorism, constipaţii, mai rar febră. Sunt pozitive simptomele Ortner, Kehr, Lepen ş.a.

Tratamentul

Bolnavilor cu colecistită cronică li se indică dieta nr.5 după Pevzner. Pentru înlăturarea sindromului dolor se administrează no-spa, papaverină, choliver. În caz de prezenţă a sindromului dolor acut, se indică analgină, baralgină. La necesitate, se face tratament antibacterian. Tratamentul conservativ al colecistitei cronice se face prin administrarea preparatelor litolitice: acidului ursodeoxicolic (ursofalk, ursosan), acidul chenodeoxicolic (chenofalk,chenosan), sau combinaţia acestor preparate în jumătate de doză (litofalk). Tratamentul este de lungă durată. Scăderea frecvenţei maladiei, după datele noastre, este de 35–53%.

Argumentarea patogenetică a utilizării ozonoterapiei în tratamentul colecistitei cronice

Ozonoterapia se utilizează în complex cu tratamentul conservativ. În compartimentele precedente au fost analizate diferite mecanisme de acţiune terapeutice ale ozonului, şi anume, efectele antiinflamator, analgezic, antibacterian, de îmbunătăţire a microcirculaţiei prin corijarea modificărilor funcţiei reologice ale sângelui, preîntâmpină formarea stresului oxidativ, îmbunătăţeşte oxigenarea ţesuturilor, efectul imunomodulator demonstrează în final argumentarea patogenetică în utilizarea acestui factor fizic la pacienţii cu colecistită cronică.

Introducerea intravenoasă a soluţiei fiziologice ozonate

Se ia soluţia fiziologică strerilă în cantitate de 400 ml, preventiv ozonată, se trece prin ea soluţia oxigen-ozonată până la atingerea în lichid a unei concentraţii de 4–6 mg/l, după care se introduce pacientului intravenos cu o viteză de 3–7 ml/min. Ozonul din soluţia fiziologică rapid se evaporă, de aceea ozonarea soluţiei fiziologice se efectuează chiar înainte de introducerea intravenoasă pacientului. Introducerea intravenoasă a soluţiei fiziologice ozonate la pacienţii cu pancreatită acută şi colecistită acută se face zilnic sau peste o zi. Se recomandă o cură de 5–8 proceduri. În cadrul tratamentului pancreatitei cronice şi a colecistitei cronice soluţia fiziologică ozonată se introduce de 2 ori pe săptămână, o cură de 5–8 proceduri.

Autohemoterapia majoră cu ozon

Într-un container special (hemocon) cu anticoagulante, se ia 50–150 ml de sânge venos, după care la el se adaugă amestecul gazos pregătit de ozon-oxigen (50–300 ml cu concentraţia de ozon 5–30 mg/l). Timp de 3–10 min se amestecă atent conţinutul containerului, apoi sângele ozonat se introduce pacientului în venă. Cura de tratament constituie în majoritatea cazurilor 8–10 proceduri.

În cadrul tratamentului pancreatitei şi colecistitei acute, procedurile se efectuează zilnic sau peste o zi, iar în pancreatită şi colecistită cronică se administrează de două ori pe săptămână.

Introducerea rectală a amestecului gazos ozon-oxigen

Insuflarea rectală a amestecului gazos ozon-oxigen se face prin intermediul seringii Jane. Gazul în cantitate de 150–250 ml cu concentraţia ozonului de 15–20 mg/l, printr-un capăt special de plastic, se introduce în rect. Timpul de introducere a ozonului constituie de la 0,5 până la

5–10 minute. Pentru efectuarea acestei proceduri, este necesară o curăţare preventivă a intestinului. Insuflarea rectală a amestecului gazos ozon-oxigen produce un efect sistemic asupra organismului pacientului, determină corijarea anumitor modificări metabolice şi după caracterul său este o metodă generală de ozonoterapie şi serveşte ca metodă alternativă de introducere a soluţiei fiziologice ozonate intravenos şi a autohemoterapiei majore, în caz de imposibilitate a efectuării acesteia (flebite, lipsa aparatelor speciale pentru autohemoterapia majoră). Pe de altă parte, insuflarea rectală a amestecului ozon-oxigen este o metodă antiinflamatorie locală şi dezinfectantă care, totodată, normalizează structura microflorei.

În pancreatită şi colecistită acută, insuflări rectale se fac în fiecare zi sau peste o zi, iar în pancreatită şi colecistită cronică – de două ori pe săptămână. Cura de tratament durează, în majoritatea cazurilor, de la 5 până la 8–10 proceduri.

CAPITOLUL 5. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL PATOLOGIILOR SISTEMULUI CARDIO-VASCULAR

Bolile cardio-vasculare consituie principala cauză de deces la nivel mondial, $^{3}/_{4}$ din ele sunt patologii cardiace. În ultimul deceniu, continuă să crească numărul bolilor cardio-vasculare, adresările în perioada anilor 1990–1996 au crescut cu 25%.

Indicaţiile clasice pentru tratament cu ozonoterapie sunt tulburări în circulaţia arterială care rezultă din stările hipoxice. Terapia cu ozon poate fi utilizată în următoarele patologii ale sistemului cardiovascular:

1. Boli ischemice ale cordului:
a) infarct miocardic acut,
b) angină pectorală,
2. Boală hipertensivă.
3. Aritmii
4. Miocardită

5.1. Boli ischemice ale cordului

Bolile ischemice ale cordului includ: angina pectorală, infarctul miocardic acut şi complicaţiile sale, cardiopatia ischemică.

Cardiopatia ischemică sau boala coronariană este un complex de fenomene dolore, cauzate de defecţiuni acute sau cronice ale circulaţiei coronariene, ca urmare a îngustării sau blocării lumenului arterelor coronariene ale inimii de plăci aterosclerotice sau ca urmare a trombozei determinate de ateroscleroză ori spasmul acestor artere. Boala coronariană include infarctul miocardic şi manifestări stenocardiace. Uneori, boala cardiacă ischemică se dezvoltă fără modificări anatomice în arterele coronariene.

Definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, boala coronariană reprezintă o disfuncţie acută sau cronică care apare în urma reducerii relative sau absolute a fluxului sanguin miocardic.

Insuficienţa coronariană sau angina pectorală se manifestă atunci când necesitatea de energie este mai mare decât posibilitatea asigurării fluxului sangvin şi oxigen al organismului. Insuficienţa coronariană poate fi cauzată de factori cu caracter general şi local. Drept consecinţă a insuficienţei coronariene, are loc: scăderea saturaţiei de oxigen a sângelui

venos coronarian şi intensificarea eliminării oxigenului; apariţia metabolismului anaerob în muşchiul cardiac.

Argumentarea patogenetică în utilizarea medicală a ozonului în cardiopatia ischemică. Importanţă patogenetică în *cardiopatia ischemică* a cordului ar trebui să fie acordată activării procesului de peroxidare a lipidelor (POL). Studiile noastre demonstrează că creşterea radicalilor liberi este un factor-cheie în patogenia aterosclerozei şi a bolilor coronariene. Creşterea radicalilor liberi, în urma peroxidării lipidelor, în ateroscleroză, se dezvoltă ca urmare a conţinutului crescut de colesterol în biomembranele ţesutului vascular în hipercolesterolemie şi este considerat ca răspuns fiziologic normal proiectat să echilibreze caracteristicile fizicochimice ale suprafeţei membranelor bilipidice. Cu toate acestea, în sânge se formează produse peroxidate şi alte lipoproteine aterogene modificate. Esenţa lor patologică se manifestă prin faptul că, în primul rând, lipoproteinele modificate, datorită toxicităţii lor, deteriorează suprafaţa endotelială a arterelor, fiind considerată cauza principală a procesului aterosclerotic, şi, în al doilea rând, ele au capacitatea de acumulare rapidă, cu ajutorul macrofagelor, în celulele endoteliale ale vaselor, anume în locurile defectate, apoi transformându-se în celule spumoase care constituie baza plăcii aterosclerotice. Activarea procesului de peroxidare a lipidelor este determinată de acumularea lipidelor hidroperoxidice generate de oxidarea radicalilor liberi, precum şi de creşterea nivelului de activatori ai sistemului antioxidant şi acumularea acizilor graşi în cardiomiocite. În plus, activarea peroxidării lipidice predispune la creşterea agregării plachetare.

În CPI are loc creşterea marcată a agregării plachetare şi apariţia microagregatelor în ramurile arterelor coronare care se datorează creşterii producţiei tromboxanului plachetar şi a factorilor procoagulanţi ce conduc la perturbări în microcirculaţie şi progresia ischemiei miocardice. Echilibrul dinamic în producerea de tromboxani şi prostacicline în CPI este în favoarea tromboxanului. *Insuficienţa coronariană* este caracterizată prin creşterea fluxului sanguin coronarian în timpul lucrului fizic care este o consecinţă a eşecului procesului de contracţie a muşchiului inimii ischemic deteriorat.

Insuficienţa coronariană, ca o manifestare a dezechilibrului între necesitatea de O_2 şi aportul către muşchiul cardiac, se poate dezvolta prin următoarele căi: 1) obturarea sau îngustarea arterelor coronariene ische-

mice cauzate de ateromatoză, sau prin îngustarea calibrului arterei coronare, 2) modificări valvulare (stenoză sau insuficienţă aortică) şi 3) factori comuni – scăderea presiunii în aortă, reducerea conţinutului de oxigen în sânge.

Efectele terapeutice ale ozonului în CPI sunt diverse. Terapia cu ozon afectează în mod direct principalele etape ale patogenezei bolii cardiace coronariene. Deci, ozonoterapia influenţează în mod activ asupra peroxidării lipidelor, activează sistemul antioxidant al organismului.

Ozonul oxidează acidul lipoic care interacţionează cu forma activă de acetaldehidă. Ca urmare, are loc scăderea concentraţiilor de lipide în plasma sanguină, a hidraţilor de carbon şi a unor produse neoxidate.

Ozonoterapia produce un efect de normalizare a sistemului hemostatic, provocând o creştere a activităţii fibrinolitice în plasma sanguină, scăderea capacităţii de agregare a trombocitelor şi micşorarea conţinutului de fibrinogen în serul sanguin. În caz de afectare aterosclerotică a vaselor, are loc creşterea conţinutului de trombină. De concentraţia acesteia depinde reversibilitatea sau ireversibilitatea agregărilor plachetare. Agregarea celulelor sanguine poate să conducă la formarea de trombi în sânge care îngustează lumenul arterei. Ozonoterapia ajută la îmbunătăţirea fluxului sanguin, previne agregarea celulelor roşii în sânge, datorită modificărilor sarcinii în membranele eritrocitare. Normalizarea lipidelor în membranele bistratificate-peroxidice reduce vâscozitatea membranei, contribuind la scăderea deformabilităţii eritrocitelor.

Efectul antihipoxic este unul dintre cele mai puternice efecte ale ozonoterapiei. Reducerea hipoxiei la utilizarea ozonului se datorează îmbunătăţirii transportului de oxigen şi, ca urmare, a impactului pozitiv asupra utilizării oxigenului. Activarea transportului de oxigen în ţesuturi pe fondul terapiei cu ozon este asociată cu o creştere a presiunii parţiale în sângele arterial şi venos; cu numărul crescut de eritrocite deformate, astfel acestea fiind capabile să pătrundă în capilare mai mici; cu scăderea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen.

Esenţial pentru boala coronariană este efectul analgezic al terapiei cu ozon. Pentru tratamentul bolii ischemice a cordului, se folosesc mai multe tipuri de medicamente. Se recomandă mai multe tipuri de tratamente chirurgicale.

În CPI, se aplică următoarele metode de ozonoterapie:

1. autohemoozonoterapie majoră (AOM);

2. autohemoozonoterapie minoră (ATM);
3. injecţii intravenoase cu ser fiziologic ozonat;
4. ozonoterapie cu insuflaţii rectale.

Utilizarea MAO în infarctul miocardic acut este contraindicat, dar, ulterior, în perioadele următoare ale bolii, poate fi aplicată cu succes această metodă de terapie cu ozon. Se recomandă un curs de tratament de 3–5 şedinţe, cu o introducere unică de AOM 1–1,5 mg de ozon pur (0,01–0,06 mg/kg).

Autohemoozonoterapie minoră, de asemenea, se recomandă de efectuat după perioada acută de infarct miocardic. Se face o cură de 10–15 şedinţe de MAT. Cu 10 ml de sânge venos al pacientului se amestecă 10 ml de amestec de ozon-oxigen, cu concentraţia de ozon de 10 mg /litru.

Injectarea intravenoasă a soluţiilor fiziologice ozonate poate fi indicată din primele ore de infarct miocardic acut. Se prescrie o cură de tratament de 5–7 injecţii de soluţie fiziologică ozonată, cu volumul de 200–400 ml, cu o concentraţie de ozon dizolvat (4.3 mg / l) (Bykov AT, et al, 2000.).

Insuflaţiile rectale se indică în volum de 100–300 ml de amestec gazos ozon/oxigen, cu concentraţia de ozon de 10–20 mg / litru.

Oamenii de ştiinţă cubanezi au practicat un tratament al pacienţilor cu angină pectorală de repaus. Pacienţilor le-au fost efectuate 15 proceduri AOM (200 ml de sânge a fost amestecat cu 200 ml de amestec de ozon-oxigen, cu concentraţia de ozon de 20 mg/litru). Tratamentul a fost repetat după 90 de zile, apoi timp de 2 ani au fost evaluaţi doi indicatori: prezenţa durerilor retrosternale şi depresia segmentului ST. După prima cură de tratament, la 12 pacienţi a dispărut durerea retrosternală şi depresia segmentului ST. La pacienţi au dispărut şi aritmiile concomitente. În grupul de studiu în cei 2 ani nu s-a înregistrat nici un caz de deces sau înrăutăţirea datelor clinice. (Y. Yakovleva et al, 1995).

5.2. Boala hipertonică

Hipertensiunea arterială în ţările puternic dezvoltate se referă la una din cele mai frecvente sindroame de boli cardiovasculare şi a altor boli. Hipertensiunea contribuie la progresarea şi la o evoluţie complicată a patologiilor cardio-vasculare, creşte rata de deces în urma accidentelor cerebro-vasculare şi cardiopatiei ischemice.

Boala hipertensivă a cordului este forma de hipertensiune în care ridicarea tensiunii arteriale s-a format iniţial din motive funcţionale. Dar

apoi, treptat, s-au alăturat alte modificări în artere. Conform unor concepte moderne, rolul principal în dinamica peretelui vascular, în dezvoltarea unei hipertrofii sau a unor modificări involutive îi aparţine endoteliului.

Argumentarea patogenetică pentru utilizarea ozonoterapiei în hipertensiune arterială

În prezent, este recunoscută etiologia multifactorială a hipertensiunii arteriale. Există date care confirmă faptul că ar exista aşa-numita "membrană a inimii hipertensive" şi participarea ei la procesele dereglate de peroxidare a lipidelor în această patologie.

Endoteliul intact previne proliferarea celulelor musculare netede. În structura celulei endoteliale se acumulează glicozaminoglicani identici heparinei care inhibă creşterea celulelor musculare netede. Produsul final al celulelor endoteliale este o substanţă cu activitate mitogenă, numită factorul de creştere endotelial, care în condiţii normale este utilizată în fond de către celulele endoteliale şi nu intră în componenţa stratului mediu al vasului. Celulele endoteliale produc factori de creştere paracrine care sunt inhibate în mod semnificativ de acizi graşi polinesaturaţi: eicozapentanoic, docosahexanoic şi preparate antioxidante. Acizii graşi polinesaturaţi nu fac stocuri intracelulare, astfel încât nivelul acestora depinde de disponibilitatea de precursori, printre care locul cel mai important îi aparţine acidului arahidonic. Terapia cu ozon influenţează esenţial ciclul de formare a acidului arahidonic. În acest sens, utilizarea ozonoterapiei va avea un impact semnificativ. Terapia cu ozon face o diferenţă nu numai pentru zonele cu aterogeneză crescută, dar are şi efect sanogen în reacţii vasculare care pot sta la baza formării hipertensiunii.

Ateroscleroza şi hipertensiunea arterială nu sunt unicii factori de distrugere a endoteliului. Printre altele, se iau în considerare creşterea agregării plachetare şi tulburări ale sistemului imunitar. Sunt dovezi obţinute care demonstrează că schimbările structurale ale vaselor ce stau la baza dezvoltării sindromului malign hipertensiv poartă un caracter imun. În sindromul de hipertensiune malignă, din aortă izolat se elimină antigeni vasculari structurali, anticorpi care se acumulează în ţesuturile afectate pe vase. La 80% din pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială s-a determinat un răspuns pozitiv celular la antigenele peretelui arterial. La pacienţii cu hipertensiune arterială, s-a găsit micşorarea limfocitelor T şi IgM, creşterea CEC şi a autoanticorpilor. Prin urmare, efectul imunomo-

dulator al terapiei cu ozon va avea un impact pozitiv asupra patogenezei hipertensiunii arteriale.

Anticorpii endoteliali se produc într-o serie de boli. Ei interacţionează cu antigenii de pe membranele celulelor endoteliale, ca urmare are loc deteriorarea membranelor, pierderea proprietăţilor atrombogenice cu dezvoltarea trombozei şi a tulburărilor microcirculatorii. La unii pacienţi, prin această metodă, are loc dezvoltarea hipertensiunii arteriale şi (sau) modificări discirculatorii de natură ischemică. Ozonoterapia exercită un efect semnificativ imunomodulator, prin urmare, are un impact pozitiv în patogeneza hipertensiunii arteriale.

Una dintre funcţiile endoteliului este producţia continuă de prostaglandine vasoactive. Produsul iniţial în formarea prostaglandinelor este acidul arahidonic. Acidul arahidonic este eliberat de trombocite mediate în urma lipolizei fosfolipidelor membranare. Acesta este transformat de ciclooxigenază în endoperoxide, din care mai apoi sunt sintetizate sau prostaciclina (PG 12) în celulele endoteliale, sau un inductor puternic al agregării plachetare – tromboxan A_2.

O altă funcţie a endoteliului este dezvoltarea factorului de relaxare a endoteliului – ERF. Analiza chimică a constatat că ERF este un nitrooxid (endonitrooxid). Cei care inactivează nitrooxizii şi previn distribuţia acestora sunt radicalii superoxizi. Formarea radicalilor superoxizi în peretele vascular conduce la o reducere a nitrooxizilor alocaţi şi inhibă vasodilataţia endotelial-dependentă. Drept consecinţă, indicaţia ozonoterapiei va asigura îmbunătăţirea dilataţiei endotelial-dependente a vaselor sanguine.

O funcţie importantă a endoteliului este monitorizarea trombocitelor coagulante. Concomitent cu reglementarea tonusului vascular, endoteliul exercită şi funcţia unui membru activ anticoagulant în sistemul sangvin, unei bariere netrombogene în protejarea sangvină. Produsele prostaciclinei endoteliale (PG 12) previn agregarea plachetară. Ea contribuie la restabilirea formei lor discoide şi la pierderea capacităţii de alipire.

Activarea trombocitară presupune agregarea trombocitelor, cu o cascadă de interacţiuni dintre trombocite şi proteinele plasmatice cu formarea unui tromb. Se modifică structura trombocitelor şi se formează un complex de receptori glicoproteinici. Agregarea este mediată de receptorii GP II/III. Expunerea receptorului este veriga finală în cascadă care conduce la agregarea plachetară, realizată prin două metode – tromboxa-

nică şi arahidonică. Acidul arahidonic liber este metabolizat în prostaglandine (P_G G_2, H_2, I_2, D_2, E_2) şi tromboxani (Tx A_2, B_2), pe calea ciclooxigenazică sau leucotriene (LT A4, B4, C4, D4, E4) pe calea lipooxigenazică. Prin urmare, ozonul va fi indicat şi în prezenţa acestor mecanisme patogenetice.

Relaxarea vaselor sangvine, de asemenea, sunt endotelial-dependente mediate de acidul arahidonic. Dacă tensiunea arterială se află în limitele normei, celulele endoteliale menţin starea stabilă de vasodilataţie. La pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială, cel puţin la o parte din ei, funcţia endotelială este dereglată.

Tulburările microcirculatorii, adică deteriorarea fluxului sangvin prin arteriolele terminale, metaarteriole, capilare şi venulele postcapilare, este un punct important patogenetic de formare a hipertensiunii arteriale. La trecerea erotrocitelor prin capilare, acestea la rândul său se deformează din cauza diametrului lor semnificativ mai mic decât diametrul eritrocitelor. Celulele sangvine se deplasează într-un singur rând, fiind separate unele de altele prin straturi de plasmă. Ozonoterapia măreşte rezistenţa suprafeţei eritrocitare. Creşte capacitatea eritrocitelor la deformare. La rândul lor, schimbările în deformarea celulelor roşii sangvine manifestă o mare importanţă în dereglările de fluiditate a sângelui.

Un rol valoros în mecanismul hemoreologic în hipertensiune este considerată creşterea agregării eritrocitare. Utilizarea ozonoterapiei a demonstrat reducerea marcată a agregării eritrocitare. Deci, prin utilizarea acţiunii terapeutice a ozonului, vom face un impact asupra următorilor factori din patogeneza hipertensiunii arteriale:

- ciclul acidului arahidonic care afectează procesele de peroxidare a lipidelor;
- patogeneza imună;
- procesele microcirculatorii din ţesuturi şi organe;
- creşterea rezistenţei suprafaţei eritrocitelor, sporirea capacităţii de deformare a eritrocitelor;
- preîntâmpină sporirea agregării eritrocitare.

În caz de prezenţă a hipertensiunii arteriale, se pot aplica diferite metode de ozonoterapie, însă noi recomandăm administrarea intravenoasă a unui volum de 200–400 ml de ser fiziologic ozonat, cu concentraţia de ozon dizolvat de 3 mg/litru. Într-o cură de tratament se fac 3–6 injecţii peste 1–3 zile. Dacă nu e posibilă folosirea ozonului intravenos, se

poate apela la cel rectal – 50–70 ml de amestec gazos ozon-oxigen, cu o concentraţie de ozon egală cu 20–30 mg / litru.

5.3. Aritmii cardiace

Aritmiile cardiace includ: diferite tulburări de conducere, tahicardie paroxismală, fibrilaţie atrială şi flutter atrial, alte aritmii cardiace.

Aritmia cardiacă prezintă o problemă reală în cardiologie. Din toate aritmiile 38–40%, sunt fibrilaţii atriale. Aspectul lor, mai devreme sau mai târziu, conduce la o reducere a contractilităţii miocardice, progresarea insuficienţei circulatorii, dezvoltarea modificărilor hipoxice în organism.

Aritmiile cardiace rezultă dintr-o încălcare de automatism, excitabilitate şi de conducere în miocard, în diverse patologii ale inimii.

Pot fi, de asemenea, cauzate de leziuni mici ale miocardului şi sistemului său de conducere, pot fi şi o manifestare timpurie a mai multor boli: infarct miocardic, cardiomiopatie, miocardite nespecifice. Importanţă în dezvoltarea aritmiilor se acordă echilibrului electroliţilor. Hiperkaliemia conduce la apariţia blocului atrioventricular, dereglări pe ECG, iar progresarea ei se poate solda cu fibrilaţie ventriculară, cel puţin – asistolie. Hipokaliemia provoacă tahicardie, extrasistolie, schimbări în conducerea atrioventriculară şi intraventriculară, fibrilaţie ventriculară. Hipercalcemia, mărind automatismul şi excitabilitatea, însoţeşte tahicardia ventriculară.

Terapia cu ozon sub formă de perfuzii intravenoase de soluţie fiziologică ozonată are un impact pozitiv semnificativ (Обухова В.П., 1995). Se indică câte 200 ml, cu concentraţia de ozon dizolvat de 4–3 mg/l peste o zi, 5 ori într-un curs. Îmbunătăţirea stării generale s-a remarcat la 87% din pacienţi. Are loc stoparea sau micşorarea paroxismelor de fibrilaţii atriale, se îmbunătăţeşte funcţia contractilă a miocardului.

5.4. Miocarditele

Miocardita se poate manifesta în toate infecţiile, inclusiv în cele bacteriene, virale, rickettsioze, fungice, precum şi în bolile parazitare. *Tabloul clinic* ce cuprinde simptomele infecţiei generale de miocardită, în cele mai multe cazuri, sunt secundare. Cu toate acestea, uneori, miocardita se poate fi severă, cu simptome de insuficienţă cardiacă şi se poate sfârşi cu moartea. Totuşi, agentul infecţios poate fi depistat în ţesutul miocardic foarte rar. În urma suportării miocarditei infecţioase acute se pot dezvolta cicatrici în miocard. Dar doar în unele cazuri acestea conduc la manifestări clinice asociate cu tulburări de conducere intracar-

diacă, dezvoltarea aritmiilor ectopice şi, în cazuri foarte rare, la insuficienţă cardiacă.

Orice infecţie virală poate avea semne clinice de afectare cardiacă, însă de cele mai multe ori acestea reprezintă nişte dereglări în producerea şi transmiterea impulsurilor cardiace, sau schimbări în repolarizare. Cercetările morfologice asupra miocarditelor virale au constatat prezenţa unei infiltraţii interstiţiale cu celule mononucleare, adesea cu leziuni perivasculare care pot fi focale sau difuze şi localizate predominant subendocardial sau subepicardial.

În acest caz, vor fi de valoare următoarele efecte terapeutice:

- stimularea proceselor microcirculatorii;
- efect de reparaţie;
- efect antiviral, antimicrobian al ozonului

În demiocardite, pot fi utilizate metodele autohemoterapiei majore, autohemoterapiei minore, injectarea intravenoasă de soluţie fiziologică ozonată. Noi recomandăm administrarea intravenoasă a unui volum de 200–300 ml ser fiziologic ozonat, cu concentraţia de ozon dizolvat de 3 mg / litru. Se indică o cură de tratament de 3–10 şedinţe, peste 1–2 zile.

Concluzie

Utilizarea efectului terapeutic al ozonului în tratamentul complex al bolilor sistemului cardiovascular poate îmbunătăţi semnificativ eficacitatea măsurilor de remediere. În unele cazuri, putem obţine rezultate care sunt imposibile prin metoda tradiţională. Ozonoterapia este o metodă simplă, eficientă, accesibilă de tratament şi ar trebui să-şi găsească locul ei în vindecarea bolilor sistemului cardio-vascular.

CAPITOLUL 6. TERAPIA CU OZON ÎN DIABETUL ZAHARAT

Prevalenţa diabetului

Diabetul zaharat este o boală larg răspândită, dar din cauza diversităţii de manifestări clinice şi a multiplelor complicaţii severe a devenit o gravă problemă medicală şi socială. Prevalenţa diabetului în lume variază de la 2% la 3% în rândul tinerilor şi persoanelor cu vârsta mijlocie, iar în rândul persoanelor cu vârsta peste 55 de ani ajunge la 16% (M.I. Balabolkin, 1994).

Incidenţa diabetului în Federaţia Rusă este de aproximativ 5% (Кошкин В.С., Аметов А.С., 1999). Se poate remarca o tendinţă pronunţată de creştere a numărului de pacienţi cu diabet zaharat şi, în consecinţă, majorarea numărului de complicaţii ale bolii – microangiopatie diabetică. În ţările europene, incidenţa morbidităţii diabetice din anii '50 până în prezent a crescut mai mult de 4 ori.

Literatura de specialitate arată că în 1996 de diabet de tip 2 în lume, au fost bolnavi circa 135 de milioane de oameni. În viitor, până în 2025, se presupune că numărul de pacienţi cu diabet zaharat tip 2 va creşte până la 300 de milioane, adică incidenţa după 30 de ani va fi mai mare decât dublă. Prevalenţa diabetului de tip 2 este de 2 la 5% în ţările dezvoltate, de 10–15% în cele în curs de dezvoltare (Michael T. McDermott, 1998). În plus, pacienţii cu diabet zaharat au necesitate de tratament în staţionar de două ori mai mare decât populaţia generală.

Aspectele patogenetice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat este o colecţie de tulburări metabolice caracterizate prin hiperglicemie, tulburări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, ca urmare a deficitului absolut sau relativ de insulină. Aceasta se datorează capacităţii afectate a pancreasului să producă o cantitate suficientă pentru a satisface nevoile metabolice ale organismului sau este o scădere a sensibilităţii periferice a ţesuturilor faţă de insulină.

În patologia menţionată apar tulburări metabolice ale compuşilor macroergici dintre care cea mai importantă este glucoza. Creşterea deficitului de energie reduce capacitatea de adaptare a pacienţilor cu diabet zaharat. Aceste tulburări pot provoca grave complicaţii, inclusiv cele din sistemul cardio-vascular (В.С.Кошкин, А.С. Аметов, 2007).

Conform clasificării OMS, există 2 tipuri principale de diabet zaharat: tipul 1 – DZ insulino-dependent (DZID) şi tipul 2 – noninsulino-de-

pendent (DZNID). Această diviziune este importantă pentru înțelegerea dezvoltării diabetului zaharat.

Diabetul zaharat de tipul 1 se dezvoltă din cauza deteriorării și pierderei celulelor beta din insulele lui Langerhans din pancreas, ceea ce conduce la o încetare completă a secreiei de insulină și, prin urmare, la apariția deficitului absolut de insulină. În acest caz, este nevoie de o înlocuire obligatorie a insulinei. Cel mai des acest tip de diabet se dezvoltă la adulții tineri. Cauzele apariției leziunilor celulelor insulare Langherhans până în prezent nu sunt pe deplin clare. Acest tip de diabet este tipic pentru 20% dintre pacienți.

Diabetul zaharat de tipul 2 se caracterizează prin scăderea secreției de insulină și scăderea sensibilității țesuturilor la insulină. Insulina se produce la pacienți, dar concentrația ei plasmatică este redusă, astfel formându-se un deficit relativ de insulină. Tipul 2 de diabet se întâlnește la persoanele din grupa de vârstă mare.

În multe cazuri, există o componentă genetică în dezvoltarea bolii, sau istoricul familial de diabet zaharat. Cel mai adesea, această patologie se dezvoltă la maturitate. Acest tip de diabet este tipic pentru 80% dintre pacienți.

Menținerea nivelurilor de glucoză în sânge depinde de funcția a trei organe interdependente: pancreasul, ficatul și mușchii. În mod normal, ca răspuns la stimularea cu glucoză, celulele beta din pancreas se manifestă cu secreția de insulină prin două faze. Secreția de insulină, împreună cu creșterea glucozei în sânge, stimulează absorbția glucozei în mușchi și ficat și inhibă glucogeneza hepatică.

La pacienții cu DZ de tipul 2 se observă o scădere a secreției de insulină și sensibilitate redusă a țesuturilor față de ea. Numeroase studii au demonstrat că afectarea funcției celulelor beta joacă un rol important în patogeneza DZ de tipul 2. Afectarea secreției insulinice este defectul principal.

Celulele beta devin incapabile să răspundă în mod adecvat la stimularea glucozei și nu secretă suficientă insulină pentru a conduce nivelurile crescute de glucoză postprandial. Acest lucru conduce la perturbarea sensibilității țesuturilor, crscând eliberarea hepatică a glucozei și asimilarea scăzută a glucozei de către țesutul muscular. Drept consecință, se dezvoltă hiperglicemia.

Factorii de risc pentru dezvoltarea DZ tip 2 includ: vârsta înaintată, diabet ereditar, obezitate, hiperlipidemie, hipertensiune, stres. Consecinţa obezităţii este dislipoproteinemia, caracterizată printr-o creştere a colesterolului total, a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) şi a trigliceridelor (TG), cel mai important, declinul lipoproteinelor cu densitate mare (HDL). Există o corelaţie certă între nivelul ridicat de colesterol LDL al trigliceridelor şi scăderea sintezei prostaciclinei în peretele vascular. În cazul DZ tip 1 încălcările enumerate sunt mai rare, deoarece aceşti pacienţi sunt mai bine compensaţi. Creşterea TG depinde în mod direct de greutatea corporală. Pierderea în greutate la pacienţi obezi cu 10% a scăzut în mod semnificativ riscul de dezvoltare a diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale şi disproteinemiilor. Obezitatea, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia au fost observate la mai mult de jumătate din cazurile cu DZ tip 2 şi în 9–11% din cazuri cu DZ tip 1. Astfel, în diabetul zaharat tip 1 nu sunt factori de risc specifici. Există indici doar de o relaţie a DZ tip 1, cu o istorie de infecţii virale.

Ca urmare a dereglării procesului de absorbţie şi oxidare a glucozei, se activează catabolismul acizilor graşi, adică principala sursă de energie devine beta-oxidarea acizilor graşi care poate fi consecinţa deteriorării celulelor. Acest fapt este demonstrat de creşterea permeabilităţii endoteliale, a sintezei trigliceridelor, a necesităţii în oxigen, deteriorarea membranelor celulare, inhibarea activităţii sistemelor fermentative, prin reducerea conţinutului de ATP etc.

Reducerea glucozei în celule este cauzată de aşa-numitul deficit de energie. Această situaţie prevede obţinerea glucozei pe căi endogene din glicogen şi proteine, dezvoltarea gluconeogenezei (О.В.Масленников, К.Н.Конторщикова, 1999). Cu toate acestea, şi în aşa condiţii, din cauza lipsei de insulină, glucoza nu poate fi digerată complet. Este inhibat şuntul pentozofosfat şi glicoliza aerobă, se măreşte hiperglicemia, creşte deficitul energetic.

În eritrocitele pacienţilor, creşte concentraţia hemoglobinei glicozilate care nu îndeplineşte calitativ funcţia de transport al oxigenului, acest lucru conduce la hipoxie tisulară. Este redusă intensitatea biosintezei şi se activează dezintegrarea proteinelor, încep să domine procesele catabolice. Toate acestea contribuie la reducerea compuşilor macroergici în miocard şi musculatura scheletică, ca urmare se formează o slăbiciune musculară.

Se perturbează sinteza lipidelor şi a substratelor lipidice, are loc dezintegrarea acestora. Creşte vizibil activitatea procesului de peroxidare a lipidelor (PPL). Se intensifică lipogeneza endogenă cu acumularea de substraturi intermediare ale metabolismului lipidic – cetone şi produse aterogene.

Referindu-ne la patogeneza DZ tip 1, trebuie de menţionat faptul că cea mai importantă etapă a bolii este activarea limfocitelor T împotriva antigenelor specifice pentru celulele beta ale pancresului. Limfocitele T activate contribuie la distrugerea lentă a celulelor beta, prin activarea T- şi B-limfocitelor, macrofage şi citokine. Odată cu evoluţia procesului patologic, pe parcursul anilor are loc distrugerea completă a celulelor beta. Detectarea la copii a titrului seric crescut de anticorpi faţă de insulele beta este un semn de prognostic cu certitudine de progresie a DZ tip 1. Factorul declanşator de activare a celulelor T împotriva autoantigenelor este necunoscut, dar se cunosc şi factorii de mediu care sunt identici cu autoantigenele în ce priveşte compoziţia antigenică. Activatori potenţiali ai procesului patologic în DZ tip 1 includ viruşi, toxine şi produse alimentare. De exemplu, există o presupunere că un consum în primele 6 săptămâni de viaţă a laptelui de vacă joacă un rol important în dezvoltarea DZ tip 1 la copiii genetic predispuşi.

Patogeneza DZ tip 2, aparent, este multifactorială. Unul dintre momentele importante este rezistenţa la insulină care se exprimă prin creşterea concentraţiilor plasmatice de insulină atât înainte de masă, cât şi după efectuarea testului de toleranţă la glucoză. Transmiterea genetică a rezistenţei la insulină este un factor obligatoriu, dar nu suficient pentru dezvoltarea diabetului zaharat. O condiţie suplimentară pentru dezvoltarea bolii, de regulă, este prezenţa la pacienţi a obezităţii. La persoanele predispuse genetic la apariţia DZ tip 2, celulele beta, în mod semnificativ, sunt capabile să compenseze rezistenţa la insulină existentă. Cu toate acestea, cu vârsta, celulele beta pierd această capacitate.

Leziunile vasculare în diabetul zaharat

Importanţa tratamentului diabetului zaharat şi semnificaţia lui socială este determinată, mai presus de toate, de prevalenţa bolii, dificultatea de tratament şi prezenţa diversificării, inclusiv complicaţiile vasculare. Complicaţiile vasculare ale diabetului zaharat sunt destul de frecvente şi grele. În acest sens, diabetul tip 2 este, de fapt, o patologie metabolică şi cardiovasculară. Complicaţiile vasculare se caracterizează prin

afectarea vaselor de calibru mic (microangiopatii), medii şi mari (macroangiopatii).

A. Efimov (1989) distinge trei etape ale angiopatiei diabetice: 1 – preclinică (metabolică), 2 – funcţională şi 3 – organică. În plus, există o separare a angiopatiei diabetice în mai multe grupuri:

1) microangiopatie: include microangiopatii inferioare, retinopatie, nefropatie;

2) macroangiopatie (ateroscleroza): aorta şi arterele coronare, cerebrale, bolile vasculare periferice;

3) micro- şi macroangiopatia universală.

Macroangiopatiile nu sunt specifice pentru diabetul zaharat. Se dezvoltă în vasele de calibru mediu şi mare, afectează în primul rând vasele inimii (tulburări vasculare coronariene), ale creierului (tulburări vasculare cerebrale) şi a vaselor inferioare (arterite). Prezenţa DZ tip 2 măreşte de 2–4 ori riscul apariţiei bolilor cardiovasculare, în 10–12% din cazuri la pacienţi se recurge la amputarea membrelor. Aproximativ 75% din mortalitatea asociată cu diabet este cauzată de leziuni ale vaselor mari.

Microangiopatia este specifică pentru diabet. Aceasta reprezintă o afectare a vaselor mici din tot corpul cu diametrul de până la 30 mcm, dar cel mai frecvent sunt afectate vasele retiniene (retinopatie), renale (nefropatie), a extremităţilor distale mai mici şi a nervilor periferici (neuropatie). De exemplu, 21% dintre pacienţii cu diabet zaharat tip 2 au deja retinopatie la momentul diagnosticului de diabet, inclusiv 10–20% – sunt cu stadiul proliferativ al retinopatiei. Această complicaţie severă a diabetului zaharat rămâne o cauză majoră a orbirii în multe ţări, şi din 4 pacienţi cu complicaţii cardiovasculare ale diabetului decedează 3. Din cauza complicaţiilor apărute în timpul dezvoltării diabetului se reduce cu 10–15 ani speranţa de viaţă pentru femei şi 6–9 ani – pentru bărbaţi.

DZ conduce la dezvoltarea complicaţiilor acute şi cronice periculoase, care conduc la invaliditate timpurie. Printre complicaţiile infecţioase specifice diabetului, cele mai des întâlnite sunt infecţiile purulent-necrotice ale piciorului. Schimbările semnificative funcţionale şi morfologice în sistemul cardiovascular, nervos şi scheletic al extremităţilor distale inferioare, menţionate ca micro- şi macroangiopatii, neuropatii, osteoartropatii pe fondul dereglărilor metabolismului glucidic şi a altor metabolisme, constituie un teren favorabil pentru dezvoltarea complicaţiilor septice.

Cauzele decesului la 75–80% dintre pacienţii cu diabet zaharat sunt cardiopatia ischemică (CPI), leziunile cerebrovasculare şi bolile vasculare ale membrelor. Frecvenţa CPI în rândul pacienţilor cu diabet este de 2–4 ori mai mare decât la persoanele fără diabet. Riscul dezvoltării infarctului miocardic la pacienţii cu diabet zaharat creşte de 6–10 ori în raport cu populaţia generală. Principala cauză de insuficienţă cardiacă acută la pacienţii cu diabet zaharat tip1 în datele postmortem este distrofia miocardică şi cardiomiopatia diabetică, iar în diabetul zaharat tip 2 patologia lider este ateroscleroza.

Afectarea arterelor mari ale membrelor inferioare la pacienţii cu diabet zaharat se observă de 3–5 ori mai multe cazuri decât în populaţia generală. Numărul de amputaţii inferioare constituie 50–60% din numărul total de amputaţii, nelegate de traumă. Sunt, de asemenea, reduşi indicatorii imunităţii celulare şi umorale, creşte vâscozitatea sângelui, cu tendinţe spre tromboză, are loc obliterarea şi tromboza vaselor piciorului, cu dereglarea circulaţiei colaterale, se încetineşte procesul de regenerare a ţesuturilor şi se extinde durata de vindecare a plăgilor (И.И.Дедов, 1998). Pe fundalul acestor factori nocivi, complicaţii purulente ale piciorului la pacienţii diabetici se întâlnesc de 20 de ori mai des în raport cu cei fără diabet. La 5 din 6 pacienţi cu DZ se fac amputări ale membrelor.

Un factor important ce contribuie la dezvoltarea complicaţiilor vasculare ale diabetului sunt tulburările hemostatice, caracterizate prin capacitatea redusă a peretelui vascular de a sintetiza şi elibera prostaciclină în sânge (faţă de o creştere de tromboxan A_2), o creştere a activităţii funcţionale a trombocitelor, cu o creştere a agregării şi aderenţei acestora la peretele vascular.

În paralel, se remarcă o agregare crecută şi scăderea capacităţii de deformare a eritrocitelor, se activează neutrofilele, cu toate consecinţele de mai departe, în special eliberarea sporită de citokine – mediatori biologici, care joacă un rol-cheie în imunoreglare. Hipercoagulabilitatea contribuie la scăderea fibrinolizei, niveluri crescute de fibrinogen şi creşterea vâscozităţii sângelui. Astfel, dezvoltarea diabetului zaharat determină un risc crescut de evenimente trombotice.

Majorarea prelungită a glicemiei în diabetul zaharat este cauza unor tulburări ale homeostazei şi leziuni vasculare, care, la rândul lor, conduc la perturbarea funcţiei endoteliale (principalul organ-ţintă în diabetul zaharat), precum şi la relaţia normală între el şi celulele sangvine,

se intensifică procesele radical-libere oxidative, prin îmbunătăţirea glicozilării nonenzimatice a compuşilor proteici. LDL glicozilată rezultată este mai uşor oxidată şi ea determină apariţia în peretele vascular a celulelor "spumoase". Glicozilării este supusă, de asemenea, HDL urmată de opresiunea activităţii lor funcţionale. Este caracteristic faptul că HDL glicozilată se elimină din sânge mai repede, iar LDL – mai lent decât cel natural.

Astfel, drept consecinţă a acţiunii combinate a două procese –glicozilarea şi peroxidarea – în lipoproteine apar schimbări profunde şi ireversibile. Produsele finale ale glicozilării lipoproteinelor, împreună cu disfuncţiile endoteliale, contribuie la adeziunea celulelor sanguine la peretele vascular, la activarea chemotaxisului macrofagelor şi proliferarea celulelor musculare netede. Glicozilării este supusă şi hemoglobina care în cel mai direct mod contribuie la dezvoltarea hipoxiei. Acest nivel al hemoglobinei glicozilate este un indicator al posibilităţii dezvoltării unor sau altor complicaţii diabetice. Într-un curs favorabil al bolii, nivelul ei nu depăşeşte 6–7%, în timp ce în cazuri severe ar putea creşte până la 15–20% şi chiar până la 25% sau mai mult.

Consecinţe ale diabetului sunt tulburări hemostatice şi reologice sanguine.

Factorul care joacă un rol important în tulburările vasculare este *hiperinsulinemia,* ce apare ca urmare a creşterii rezistenţei la insulină în DZ tip 1. Nivelurile crescute de insulină la 70% din pacienţii cu DZ tip 2 şi aproape un sfert din pacienţii cu DZ tip 1. Sensibilitatea la insulină scade brusc în DZ tip 2 şi este aproape neafectată în DZ tip 1. Sub influenţa nivelului crescut de insulină s-a demonstrat creşterea proliferării celulelor musculare netede, stimularea sintezei ţesutului conjunctiv, creşterea sintezei colesterolului şi a receptorilor de activitate LDL în celulele musculare netede ale arterelor, precum şi activarea macrofagelor monocitare.

Aceste modificări homeostatice au căpătat denumirea de "sindrom metabolic" care defineşte, de asemenea, aterogeneza ale cărei manifestări sunt: rezistenţa la insulină / scăderea toleranţei la glucoză, hiperinsulinemia, creşterea trigliceridelor, reducerea nivelurilor de alfa-colesterol şi hipertensiune arterială. În sindromul metabolic se observă schimbări semnificative în imunitatea celulară şi umorală.

Activarea excesivă a peroxidării lipidice în DZ conduce la sindrom de peroxidare a lipidelor. Are loc deteriorarea membranei lipidice, proteice şi lipoproteinice, distrugerea mitocondriilor şi lizozomilor, încălcarea răspunsului imun.

La baza formării cardiomiopatiei diabetice stau afecţiunile specifice ale metabolismului energetic, care contribuie la apariţia modificărilor funcţionale şi structurale în miocard. În condiţii normale, ATP este sintetizată în mitocondriile cardiomiocitelor la oxidarea acizilor graşi şi a glucozei. În acest caz, producţia principală de energie are loc din oxidarea ulterioară intramitocondrială a acidului piruvic până la acetil-coenzima A. Este o sursă alternativă de beta-oxidare în mitocondriile cardiomiocitelor. Având în vedere că celulele miocardice practic nu sintetizează acizi graşi, sursa lor este lipoliza trigliceridelor endogene direct în celulele miocardice, celulele ţesutului adipos, cu eliberarea ulterioară a acizilor graşi liberi în circulaţia generală şi utilizarea lor de către miocard. Totodată, se produce lipoliza intravasculară a trigliceridelor care cuprinde chilomicronii şi lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL).

Afecţiunea arterială sau macroangiopatia este principala cauză de deces la pacienţii cu diabet zaharat, în special la cei de tip 2. Ateroscleroza la aceşti pacienţi se dezvoltă mai devreme, iar scurtarea vieţii pacienţilor este cu 5–10 ani.

Baza patofiziologică a afecţiunilor vasculare în DZ este deteriorarea endotelială şi subendotelială. Acest factor contribuie la acumularea în peretele vascular a produşilor finali ai glicozilării, adică a complexelor glucozo-proteice transformate şi structural-modificate. Caracteristic pentru *angiopatia diabetică* este, de asemenea, afectarea des întâlnită a tunicii medii arteriale – *Scleroza Menkeberg. Ateroscleroza obliterantă*, dezvoltată pe fondul diabetului, se caracterizează prin faptul că cel mai frecvent şi sever proces steno-ocluziv are loc în extremităţile distale inferioare. Concomitent, are loc scăderea capacităţii de compensare prin colaterale (în comparaţie cu "vârsta" clasică a aterosclerozei). Dezvoltarea gangrenei membrelor inferioare la pacienţii cu diabet zaharat este, cel mai frecvent, o urmare a trombozei acute a arterelor principale.

Cea mai specifică caracteristică a diabetului zaharat este dezvoltarea microangiopatiei, caracterizată prin îngroşarea membranei bazale, hialinoza, creşterea permeabilităţii vasculare, cu depunerea de complexe protein-lipidice în peretele vascular şi formarea de microtrombi. Un rol

important aici îl deţin dereglarea microlimfocirculaţiei, hemoreologiei, hemostaticii şi deteriorarea stării funcţionale a endoteliului.

Retinopatia diabetică se caracterizează prin dezvoltarea microanevrismelor, conturul incorect al arteriolelor, îngroşarea stratului lor muscular, creşterea lungimii reţelei vasculare, extinderea capilarelor, formarea de "glomeruli capilari", dilatări postcapilare şi a venulelor cu stagnări în ele. Microangiopatia are un caracter generalizat care apare, în primul rând, în microvasele renale, retiniene şi ale membrelor. ***Prin urmare, riscul de orbire la pacienţii diabetici este de 25 de ori mai mare.***

DZ este, de asemenea, o cauză majoră a insuficienţei renale. Durata de viaţă medie din momentul detectării microalbuminuriei la pacienţi, până la dezvoltarea insuficienţei renale, în absenţa tratamentului modern şi adecvat, este de 5–10 ani. Consecinţa microangiopatiei diabetice este, de asemenea, dezvoltarea şi consolidarea ischemiei membrelor, în absenţa dereglărilor macrohemodinamice manifeste.

În patogeneza neuropatiei diabetice rolul principal le aparţine tulburărilor microcirculatorii, ca urmare a microangiopatiei (modificarea vaselor mici, inclusiv vasa nervorum), acumularea în peretele vascular a lipoproteinelor cu densitate scăzută, creşterea peroxidării lipidice, inhibarea sintezei prostaciclinei, având acţiune vasodilatatoare. Modificările în procesele neurogen-reglatoare ale microhemodinamicii conduc la spasmul precapilarelor şi direcţionarea sângelui prin şunturile arterio-venoase.

În aşa mod au loc încălcări ale circulaţiei capilare, cele mai importante producându-se în leziunile piciorului diabetic. Dereglările microhemodinamicii determină reducerea fluxului de sânge endoneurotic. Metabolismul energetic al nervului trece treptat la glicoliza anaerobă extrem de ineficientă. În neuroni scade concentraţia fosfocreatininei, sunt niveluri crescute de lactat, adică se instalează o stare de insuficienţa de energie şi oxigen.

Lipsa de insulină în ţesuturile insulino-dependente (inclusiv celule Schwann), conduce la creşterea sintezei de sorbitol din glucoză care provoacă stresul oxidativ, reducerea fluxului de sânge endoneural şi hipoxia nervilor. În plus, deficitul de insulină sau rezistenţa la insulină contribuie la daune enzimatice, momente-cheie în metabolismul lipidic. Ca urmare, există aspectul de hiperlipidemie şi, în special, prevalenţa LDL în comparaţie cu scăderea HDL. La dezvoltarea procesului patologic, desigur, contribuie lipsa acidului alfa-lipoic – un antioxidant puternic, ce măreşte

disponibilitatea glucozei către țesut prin creşterea absorbţiei spre nervii periferici până la valori normale care afectează metabolismul energetic al nervilor.

Există o clasificare a neuropatiei diabetice în centrală şi periferică. Din neuropatia centrală fac parte encefalopatia diabetică, encefalomielopatia, accidentul cerebro-vascular acut (accidentul vascular cerebral sau tranzitoriu), tulburările neuropsihice acute pe fondul decompensărilor metabolice (cetoacidozică, hiperosmolară, lactozică, hipoglicemică). Manifestările neuropatiei periferice sunt polineuropatia senzorială şi motorică, radiculopatia, mononeuropatia, neuropatia autonomă (viscerală).

Aspectele patogenetice cu privire la indicarea ozonoterapiei în diabetul zaharat

Tratamentul pacienţilor cu diabet trebuie să vizeze nu numai reducerea nivelurilor de glucoză din sânge şi sensibilitatea crescută la insulină, dar şi corijarea tulburărilor metabolice diverse, reducerea efectelor de hipoxie tisulară, creşterea microcirculaţiei în ţesuturi, precum şi combaterea diferitor complicaţii adesea foarte ameninţătoare, aşa ca leziuni pio-necrotice ale extremităţilor distale inferioare.

Analiza pacienţilor cu leziuni purulent-necrotice ale piciorului relevă o frecvenţă ($^3/_4$ din pacienţi), preponderent la femei, cu vârsta de 50 ani şi mai mult. Durata bolii variază în limite destul de largi, de la 2–3 la 25–30 ani. Procesele purulente la picior încep, de obicei, de la degete şi apoi se răspândesc posterior sau pe suprafaţa plantară.

În prezent, terapia combinată a proceselor purulente la picioare, la pacienţii cu diabet zaharat includ medicamente şi intervenţii chirurgicale. Acest tratament implică, de obicei, indicarea unui regim alimentar special, medicamente, contribuind la corectarea nivelurilor de glucoză şi înlăturarea modificărilor reologice ale sângelui. Utilizarea pe scară largă a combinaţiilor medicamentoase, inclusiv indicarea antibioticoterapiei raţionale, cu medicamente cu acţiune imunomodulatoare, detoxifiantă, enzimoterapia, precum şi preparate cu scop de corectare a metabolismelor acido-bazic şi hidric şi a echilibrului electrolitic, se soldează cu un efect tonizant.

Datorită faptului că ozonul are un efect terapeutic multilateral, şi anume, direct antibacterian, antiviral (în cazul în care este aplicat extern), sporeşte microcirculaţia, inclusiv prin îmbunătăţirea proprietăţilor reologice sanguine, previne dezvoltarea stresului oxidativ, creşte oxige-

narea ţesuturilor, ajută la corijarea dezechilibrului hormonal, cauzând efect imunomodulator, putem vorbi despre argumentarea patogenetică a utilizării acestuia la pacienţii cu DZ, inclusiv în prezenţa complicaţiilor vasculare.

Cercetările ştiinţifice efectuate au scos în evidenţă creşterea nivelului de insulină imunoreactivă şi a peptidului C la animale cărora li s-a administrat parenteral soluţie fiziologică ozonată (О.Е. Колесова şi coautorii, 1995). Autorii au descoperit că injectarea intravenoasă a adrenalinei, la şobolani care au fost trataţi cu soluţie fiziologică ozonată, concentraţia de glucoză a rămas practic neschimbată, în timp ce la animalele netratate cu ozon, aceasta a crescut cu aproape jumătate. Datele menţionate demonstrează capacitatea ozonului de a inhiba activitatea fosforilazei şi contribuie la reducerea stimulării simpatice a celulelor beta.

Utilizarea ozonului conduce la stimularea şuntului pentoso-fosfat şi a glicolizei aerobe, măreşte permeabilitatea membranelor celulare faţă de glucoză, care, respectiv, determină o scădere a glicemiei prin intensificarea distribuţiei glucozei către ţesuturi (О.В. Масленников, К.Н.Конторщикова, 1999). Ca urmare, are loc creşterea producţiei de glutation, care joacă un rol important în sinteza de lipidelor şi a glicogenului din glucoză şi proteine. Are loc oxidarea glucozei până la produse finale, drept consecinţă se restabileşte funcţia finală a glucidelor – cea energetică. Toate aceste lucruri conduc la o insuficienţa energetică a celulelor, respectiv, la inhibarea proceselor de gluconeogeneză. Se reduce distrugerea proteinelor şi activitatea proceselor catabolice. Se micşorează nivelul de LDL, concomitent creşte activitatea sistemului de apărare antioxidant (SAO). Astfel, ozonul are o multitudine de caracteristici asemănătoare insulinei (Густов А.В. и соавт., 1999).

După cum s-a menţionat anterior, în diabetul zaharat un rol important îl joacă hemoglobina glicozilată care diferă de cea obişnuită prin legarea puternică cu oxigen. Această situaţie este o cheie în dezvoltarea bolii, ca urmare apare insuficienţa de oxigen în ţesuturi. În urma utilizării ozonului s-a observat activarea metabolismului glucozei. În eritrocite este crescută formarea a 2,3-difosfogliceratului, ce schimbă curba de disociere a oxihemoglobinei şi determină mai bune cedări de oxigen spre ţesuturi, acestea fiind foarte importante într-un tratament eficient pentru pacienţi.

Micşorând hiperglicemia, favorizând creşterea distribuţiei glucozei către ţesuturi şi astfel mărind aportul de oxigen, ozonoterapia împiedică dezvoltarea proceselor asociate cu un aport scăzut de glucoză în celulă, previne acumularea de sorbitol în ţesuturi, care conduce la dezvoltarea cataractei, neuropatiei, microangiopatiei. Sub influenţa ozonului are loc suprimarea formării glicozaminoglicanilor, ce stau la baza artropatiei, sintezei de glicoproteine, ultimele conducând la progresia angiopatiei.

Într-un număr impunător de experimente practico-clinice a fost dovedită acţiunea bactericidă a ozonului în focarele purulente. Cauza acţiunii antibacteriene imediate a ozonului este deteriorarea membranei plasmatice a microorganismului şi oxidarea proteinelor citoplasmatice intracelulare.

Rezultatul tratării externe cu ozon este o reducere semnificativă (cu 5–15 zile) a perioadei de curăţare şi regenerare a focarelor septice. Analizând citogramele obţinute prin metoda tampon şi microbiopsia rănii, s-a constatat că la momentul iniţierii tratamentului la pacienţi citograma este de tip degenerativ şi necrotic. Citograma modificată de tip regenerativ sub influenţa terapiei cu ozon este de două ori mai rapidă decât sub influenţa tratamentului obişnuit.

Utilizarea ozonului în tratamentul complex al complicaţiilor purulente la membre va permite în mai mult din jumătate din cazuri restricţionarea micilor intervenţii chirurgicale, sau a amputaţiilor, ceea ce face posibilă menţinerea funcţiei de suport a piciorului. Ozonoterapia poate focaliza inflamaţia şi accelera curăţarea şi regenerarea rănilor şi poate fi recomandată pentru utilizarea pe scară largă într-un spital chirurgical.

Într-o multitudine de studii experimentale privind influenţa terapiei externe cu ozon, tulpinilor microbiene importante clinic, cum ar fi Staphylococcus aureus şi Streptococcus hemoliticus, Streptococcus faecalis, Escherichia coli şi bacilii Pseudomonas, Klebsiella etc., s-a constatat că prin utilizarea ozonului sub formă de gaz cu o concentraţie de 30 mg / l la o expunere de 10 minute se poate obţine un efect bactericid, prezent în toate studiile. Un rezultat bactericid pozitiv, de asemenea, poate fi observat la spălarea rănilor cu soluţie fiziologică ozonată.

Normalizarea reacţiilor generale prezente într-un proces infecţios-inflamator (febră, leucocitoză, limfocitoză,VSH crescut), la pacienţii trataţi cu ozonoterapie, s-a marcat de 1,4–1,5 ori mai rapidă decât în cazul în care această metodă nu a fost utilizată. Studierea microcirculaţiei la

nivelul pielii extremităţilor distale mici prin flowmetria cu laser Doppler (А.Г.Куликов, Т.М.Щербина, 2000) a arătat că sub acţiunea ozonului se activează circulaţia bazală sanguină. În mod semnificativ au crescut capacităţile de rezervă microcirculatorii confirmate prin îmbunătăţirea testelor de efort. Dar cel mai important pentru pacienţii cu angiopatie diabetică a fost că după tratamentul cu ozonoterapie a avut loc o creştere a componentelor active ale microhemodinamicii aproape până la acelaşi nivel ca la unele componente pasive şi reducerea semnificativă a unor componente pasive. Toate acestea au condus la o mărire semnificativă a indicelui integral –indicele de eficacitate a microcirculaţiei, în unele cazuri până la valori aproape normale. Şi rezultatele pozitive la majoritatea pacienţilor au persistat timp de 4–6 luni.

Metode de ozonoterapie

Natura metodelor terapeutice folosite în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat variază în funcţie de severitatea bolii, prezenţa anumitor complicaţii ale DZ, patologii concomitente existente. În cazul diabetului zaharat, din punct de vedere patogenetic, este argumentată utilizarea sistemică şi locală a amestecului de ozon/oxigen.

Aplicarea sistemică a amestecului ozon-oxigen

Autohemoozonoterapia majoră cu ozon – se efectuează prin metoda explicată anterior. Concentraţia de ozon în soluţie este de 8–10 mg/litru, numărul de proceduri este 6–10, frecvenţa acestora – 1–2 ori pe săptămână.

Aplicarea perfuziilor intravenoase a soluţiei fiziologice ozonate. Concentraţia de ozon în soluţie este de 1,0–3,0 mg/l, numărul de soluţii injectate egal cu 200,0–400,0 ml. Cursul de ozonoterapie intravenoasă, la pacienţii cu diabet zaharat, de obicei, este de 3–8 proceduri efectuate cu o frecvenţă de 1–2 ori pe săptămână.

Metoda de injectare intraarterială de soluţie fiziologică ozonată se aplică mai rar, deşi unii cercetători (Н.И.Атясов и соавт., 1998) o aplică îndeosebi, în stări critice. И.П.Мошуров şi coautorii (1998) au apelat la metoda utilizării ozonului sub formă de irigare sau parenteral (intraarterial, intravenos), în calitate de soluţie fiziologică ozonată, cu o concentraţie de la 0,4–2,5 mg/l pentru boli inflamatorii purulente la pacienţii cu DZ. Acest lucru a permis reducerea de 2 ori a duratei de tratament a pacienţilor şi de 1,7 ori a numărului de amputaţii ale picioarelor.

Este acceptabilă şi, în unele cazuri, când se întâmpină dificultăţi în procedurile intravenoase, chiar extrem de necesară, punerea în aplicare a

tratamentului prin insuflare rectală a amestecului de ozon-oxigen. Această tehnică este, în esenţă, o alternativă a introducerii intravenoase a soluţiei fiziologice ozonate, este destul de simplă în efectuare şi poate fi utilizată pe scară largă, în special ambulatoric.

Ambele tehnici sunt metode sistemice de ozonoterapie. În cazul procedurilor de insuflare rectală a amestecului de gaze oxigen/ozon, volumul este de 100–150 ml cu o concentraţie de ozon de 10–25 mg/litru. Frecvenţa procedurilor, 1–2 ori pe săptămână, numărul acestora este, de obicei, 3–4, fiind în total 8–10 într-o cură de tratament.

Aplicarea locală a amestecului ozon-oxigen

Un rol important în tratamentul pacienţilor cu diabet este procedura de tratament al membrelor cu ajutorul pungilor de plastic. La pacienţii cu ulcere trofice (de obicei la picioare), după 2–3 proceduri, se îmbunătăţieşte culoarea pielii şi se reduce zona de ulceraţii (В.А. Максимов с соавт., 1999; А.Г.Куликов, Т.М.Щербина, 2001). Este necesară hidratarea preventivă a pielii de pe plantă şi în regiunea călcâiului prin ştergerea cu un şervetel sau îmbrăcarea piciorului în ciorapi din ţesătură de bumbac umeziţi cu apă. Concentraţia de ozon, furnizat într-o pungă de plastic, a amestecului de ozon-oxigen este de 5–6 la 15–22 mg /litru. Durata procedurii cuprinde 15–30 minute, într-o cură de tratament de 6–12, uneori mai multe proceduri, efectuate de 2–3 ori pe săptămână. În prezenţa procesului purulent în ulcerele trofice, înainte de utilizarea ozonului, se recomandă curăţarea rănii de puroi, spălarea cu apă fiartă şi apoi injectarea amestecului de gaze, cu o concentraţie mare – 80–100 mg /litru. De obicei, în timpul vizitei pacientului i se administrează o procedură de ozonoterapie la un singur membru, deşi este posibil şi impactul la ambele picioare.

În stările grave sau moderate ale pacientului cu DZ, în stadiul de sub- sau decompensare exprimată, cu tulburări trofice ale extremităţilor distale inferioare, se recomandă utilizarea unui tratament combinat sub formă de proceduri sistemice de ozonoterapie (autohemoozonoterapia, injectarea intravenoasă a soluţiei fiziologice ozonate, insuflarea rectală a amestecului de gaz oxigen-ozon), în asociere cu ozonoterapia locală (cu o pungă de plastic). Procedurile de ozonoterapie sistematică şi locală sunt, de regulă, efectuate în zile diferite, deşi în anumite cazuri se permite şi efectuarea secvenţială.

E necesar de remarcat faptul că efectuarea terapiei cu ozon, la pacienţii diabetici trebuie să fie însoţită de o monitorizare obligatorie a glucozei în sânge şi, eventual, în unele cazuri, de corectare a dozei de insulină prescrisă. Deoarece diabetul este o boală asociată cu anomalii metabolice, în cadrul procedurilor de ozonoterapie la pacienţi cu diabet zaharat, este foarte utilă monitorizarea activităţii sistemelor de peroxidare a lipidelor şi a celui antioxidant. Pacienţilor cu o scădere iniţială a activităţii sistemului antioxidant le este recomandabilă începerea tratamentului cu administrarea de antioxidanţi (acid ascorbic, vitamina A şi E, etc.).

Dacă în cursul ozonoterapiei (după 3–4–5 proceduri) se observă o tendinţă de creştere a nivelului de peroxidare a lipidelor, cu o activitate scăzută continuă a protecţiei antioxidante, atunci aceasta ne poate atenţiona asupra necesităţii reducerii dozei atribuite, micşorării numărului de proceduri, sau chiar anulării tratamentului folosind această metodă. Frecvenţa utilizării curei de ozonoterapie poate varia în funcţie de caracteristicile clinice ale pacienţilor aproximativ de 2–4 ori pe tot parcursul anului.

Astfel, metoda de terapie cu ozon poate fi folosită cu succes în tratamentul diabetului zaharat (tipurile 1 şi 2), precum şi pentru prevenirea şi tratamentul diferitelor complicaţii periculoase, cum ar fi angiopatia distală, retinopatia etc., metodă deosebit de eficientă în prezenţa tulburărilor trofice, inclusiv leziuni necrotice ale picioarelor. Rezultatul pozitiv clinic rămâne, în multe cazuri, pentru mai multe luni. Eficienţa înaltă combinată cu simplitatea relativă a punerii în aplicare a tehnicilor terapeutice, face posibilă implementarea largă a ozonoterapiei în practică, unde va ocupa un loc destoinic alături de mijloacele moderne medicale.

CAPITOLUL 7. TRATAMENTUL PRIN OZONOTERAPIE ÎN MALADIILE DERMATO-VENEROLOGICE

7.1. Aplicarea ozonului medical în dermatologie

Pielea este cel mai important organ care determină integritatea organismului, este cel mai mare organ al corpului uman: la adult pielea ocupă o suprafaţă medie de 1,6–1,75 m^2, greutatea – aproximativ 5 kg (U.K. Noble, 1986). În plus, pielea reprezintă un organ multilateral din punct de vedere al funcţiilor pe care le are. Ea imediat recepţionează toate acţiunile din mediul extern şi corespunzător răspunde la ele. Mai întâi există o reacţie generală a pielii şi apoi a întregului organism. Totodată, pentru piele are o deosebită importanţă "localizarea", adică repartizarea pe cadrane, în funcţie de locul de iritare a pielii. În plus, în afară de funcţia de protecţie a pielii ca organ al corpului uman, aici se realizează cele mai importante procese de termoreglare, resorbţie şi funcţia de recepţie, asigură melanogeneza (S.T. Pavlov şi coautorii, 1985.).

Astfel, pielea şi anexele sale (părul, unghiile, glandele sudoripare şi sebacee) sunt nu doar o acoperire cuprinzătoare a corpului uman, ci şi un organ complex, multifuncţional. Nici un organ al corpului uman nu întrece pielea, în ce priveşte multitudinea de procese fiziologice şi patologice. Pielea este strâns legată cu toate organele şi sistemele interne ale organismului uman (А.М. Чернух, Е.П. Фролов, 1982).

Un număr de boli (dermatoze) se manifestă prin diferite erupţii cutanate (exanteme), sau pe mucoase (enanteme), cu diverse grade de severitate a inflamaţiei şi o varietate de senzaţii subiective – mâncărime, durere, arsură şi senzaţia de uscăciune a pielii etc. Având în vedere toate cele menţionate, se poate afirma că etiologia dermatitelor este extrem de diversă.

În prezent, numărul total al bolilor de pile, inclus în lista OMS, este de circa 3000 de nosologii. Conform principiului etiologic, acestea sunt clasificate în:

1. *ereditare* (genodermatose), adică cauzate de mutaţii genetice moştenite;

2. *înnăscute*, şi anume, ce au apărut şi s-au dezvoltat în uter sau în timpul trecerii prin canalul de naştere sub influenţa agenţilor infecţioşi sau a tulburărilor metabolice;

3. *dobândite* (achiziţionate), acestea reprezintă 1500–2 000 forme nosologice. Ele pot apărea ca urmare a acţiunii asupra pielii a unor factori externi numeroşi ai mediului (cauze exogene) şi de către numeroşi factori endogeni – tulburări neuroendocrine, focare de infecţii, tulburări circulatorii etc.

Principiile de tratament al bolilor de piele

Metodele de tratare a bolilor de piele sunt la fel de numeroase şi variate ca însăşi manifestările diverse ale acestor patologii. În indicarea unui anumit tratament trebuie de avut în vedere că orice leziune a pielii nu este numai un proces patologic local, dar întotdeauna, în oarecare măsură, este datorat unor schimbări generale în organism. Prin urmare, în tratamentul dermatozelor, în afară de tratament local (extern), se recomandă şi tratament general, cu scop de a elimina orice cauză directă posibilă a leziunilor cutanate sau care predispun la manifestarea bolii. În plus, de menţionat că un tratament local, în majoritatea cazurilor, produce un efect general asupra corpului pacientului (A.L. Mashkilleyson, 1990).

Actualmente, dermatologii folosesc pe larg metode şi tehnici medicale şi nemedicale: psihofarmacoterapie, terapia fizică, inclusiv terapia prin electrosomn şi acupunctura, terapia hiposenzitorie, etiotropică şi antiinflamatorie, vitaminoterapia, tratamentul cu produse biologic active şi altele. În ultimii ani, sunt foarte populare o varietate de metode nemedicale – atât tradiţionale (fotochimioterapia, electroterapia, magnetoterapia etc.), şi mai târziu – fotochimioterapia fără iradiere UV (Y.S. Butov, 2000), terapia fotodinamică, iradierea laser cu intensitate scăzută.

Tot mai larg se utilizează metodele tradiţionale în tratamentul dermatozelor cronice cu metode nespecifice de stimulare care includ autohemoterapia, lactoterapia, piroterapia şi terapia cu oxigen. Esenţa acestor metode constă în stimularea nespecifică a mecanismelor de apărare ale organismului, printr-un mecanism care este, în linii mari, acelaşi pentru toate metodele de tratament mai sus enumerate: 1) consolidarea proceselor de oxido-reducere, 2) creşterea permeabilităţii capilare, 3) activarea sistemului imun. Stimularea nespecifică a organismului are loc prin intermediul mecanismului neurohumoral complex, sub controlul sistemului nervos central, după cum rezultă din varietatea fenomenelor dezvoltate în final.

Tratamentul cu oxigen-ozon (ozonoterapia) este una din terapiile nonmedicamentoase utilizate pe scară largă în ultimii ani în dermatologie.

Înţelegerea mecanismului de acţiune a ozonoterapiei ca metodă de stimulare a terapiei nonspecifice explică similitudinea efectului terapeutic al utilizării ozonului cu efectele obţinute de la alte metode mai binecunoscute.

Principalul component activ în terapia cu oxigen-ozon – ozon gazos – în scopuri medicale a fost folosit timp de aproape 100 de ani. În funcţie de metoda de utilizare a amestecului oxigen-ozon, au loc numeroase mecanisme sanogenetice ale ozonului. Prin expunerea externă, se realizează proprietăţile oxidante ale ozonului, având drept consecinţă efectele bacterio-, fungo- şi virusocide. Când este necesară administrarea parenterală şi enterală a amestecului de oxigen-ozon, se produc efecte indirecte asupra organismului: activarea sistemului de protecţie antioxidant, accelerarea reacţiilor de oxigenare, îmbunătăţirea microcirculaţiei la nivelul pielii, la administrarea sistemică a ozonului se manifestă în mod clar efectul său analgezic, acţiunile antipruritice, antiinflamatorii şi imunomodulatoare (R. Viebahn-Hansler, 1999).

Metodele de aplicare a ozonului medical în tratamentul bolilor de piele.

Varietatea mecanismelor de acţiune terapeutice ale ozonului a determinat multitudinea aplicărilor sale terapeutice. În tratamentul celor mai frecvente boli de piele, accentul trebuie să fie pus pe metoda terapiei locale care poate fi combinată cu procedurile de terapie generală. În dermatologie, pot fi aplicate aproape toate metodele existente ozonoterapiei.

Autohemoozonoterapia majoră (MAO) şi injectarea intravenoasă cu soluţie fiziologică ozonată (SFO) sunt cele mai des folosite în calitate de ozonoterapie sistemică în tratamentul bolilor de piele cu prezenţa unor mari suprafeţe deteriorate de piele, cu procese inflamatorii avansate sau cu prurit etc. În timpul MAO, la un pacient este extras, într-un recipient de plastic, de la 50 la 150 ml (în medie 100 ml) de sânge venos, la care se adaugă aceeaşi cantitate de amestec gazos de oxigen-ozon cu o concentraţie de O_3 în el de 10–40 mg/l. Amestecul garezultat se administrează intravenos pacientului. Perfuzia intravenoasă de SFO efectuată într-un volum de 200–400 ml cu concentraţia O_3 în soluţie de 0,5–4 mg/l (în majoritatea cazurilor – 2 mg/l).

Autohemoozonoterapia minoră (MAT) este utilizată ca metodă de stimulare a terapiei în tratamentul acneei, piodermitelor cronice, derma-

tozelor virale. În timpul MAT, se ia în seringă 5–10 ml de sânge venos, care este apoi amestecat cu 10–15 ml de amestec de oxigen-ozon, cu o concentrație de O_3 10–20 mg/l. Amestecul obținut este introdus pacientului intramuscular sau subcutanat.

Insuflarea rectală a amestecului gazos de oxigen/ozon (IRAO) poate fi folosită ca metodă alternativă de terapie sistemică cu ozon atunci când este imposibilă MAO sau introducerea de SFO (vene inaccesibile, flebite etc). Administrarea rectală a amestecului de gaze se efectuează într-un volum de 50–1000 ml (volumul mediu – 100–200 ml) cu concentrația ozonului în amestecul de gaze de 6–70 mg/l (în medie – 10–20 mg/l).

Introducerea subcutanată sau intradermală a amestecului de oxigen-ozon într-un volum de la 40 la 450 ml, cu concentrația ozonului în amestec 2–25 mg/l (în medie 5–15 mg/l), se utilizează în furunculoză, acnee vulgară, ulcere trofice greu regenerabile, focare de eczeme cronice și dermatită atopică, cu simptome de infiltrare congestivă și piele lichifiată. Injectarea subcutanată a amestecului de gaze poate fi efectuată pentru imunostimulare, în regiunea subscapulară (de exemplu în herpes cronic recurent), concentrația ozonului în amestec este de 15 mg/l, volumul de gaz injectat: 150–200 ml pentru 1 procedură.

Introducerea intradermică a amestecului de oxigen-ozon în punctele de acupunctură (ozonoacupunctura) este utilizată în tratamentul neurodermatozelor cronice, eczeme, prurigo, cu scopul obținerii efectelor antipruritic și sedativ).

Cea mai eficientă metodă de ozonoterapie locală (externă) este gazificarea prin aerare a leziunilor pe piele cu amestecul de gaze oxigen-ozon într-un spațiu izolat de plastic. Concentrația de ozon în amestecul de gaze în același timp variază într-o gamă largă de la 0,5 la 70 la 80 mg/l; concentrațiile de ozon mari (25–80 mg/l) trebuie să fie utilizate pentru regenerarea ulcerelor cu straturi extinse de puroi, mici (0,5–10 mg/l) – pentru a stimula procesele reparative după compensarea ulcerelor.

Soluția fiziologică ozonată (SFO) și apa distilată ozonată (ADO) pot fi folosite pentru irigarea externă a leziunilor (defectelor ulceroase, plăgilor, fisurilor etc.). În dermatologia pediatrică se practică și microclistere cu ADO. Se utilizează, de asemenea, diferite instilații cu SFO în uretră în calitate de sanare și ca imunomodulator în tratamentul uretritei cronice. Trebuie de remarcat faptul că concentrația maximă atinsă de

ozon în soluţie este la limita de saturaţie în soluţia fiziologică sau apa distilată (nu mai mult de 10–12 mg/l).

Pe scară largă în dermatologie se utilizează aplicaţii de uleiuri sintetice şi vegetative ozonate care conţin aşa-numitele ozonide. Lubrifierea pielii cu ulei ozonat conduce la o decurgere rapidă a procesului inflamator, micşorarea pruritului şi a durerii, regenerarea fisurilor, eroziunilor şi a ulcerelor.

7.2. Aspecte clinice ale ozonoterapiei în dermatologie

Una dintre tendinţele cele mai promiţătoare ale terapiei cu ozon în dermatologie este *tratamentul leziunilor cutanate ulcerative de diferită etiologie* – ulcere trofice, diferite forme de angiite ulcerative ale pielii şi altele (А.Г. Репин, В.А. Душков, 1998; Н.А. Кузнецов и соавт., 2000). În unele cazuri, pentru atingerea eficacităţii clinice este îndeajuns indicarea ozonoterapiei locale – gazarea rulantă într-o cameră izolată, irigarea leziunilor cu SFO sau ADO, urmată de bandajarea umedă cu aceeaşi soluţie, administrarea subcutanată a amestecului gazos în regiunea afectată, sau ungerea cu ulei ozonat la periferia zonei ulceroase (H.Werkmeister, 1991). Aplicarea uleiului ozonat direct pe zona de ulcer, în conformitate cu observaţiile noastre, este justificată doar în caz de cicatrizare aproape completă a ulcerului, pentru a reduce inflamaţia în zona de granulaţie, aşa precum produsul pe bază de ulei nu dă voie ulcerului să "respire", ceea ce întăreşte senzaţia de durere la pacient. Pentru sporirea efectului terapeutic, se poate suplimentar de utilizat metode sistemice de ozonoterapie – MAO, MAT, sau IRAO.

În tratamentul dermatozelor bacteriene infecţioase (strepto- sau stafilodermii superficiale şi profunde, furunculoză, hidroadenită etc.), se urmăresc trei obiective: acţiunea directă asupra centrelor de piodermite cu ajutorul terapiei locale sau generale; prevenirea răspândirii piococilor din focarul infecţios pe suprafaţa pielii; eliminarea cauzelor identificate în timpul examinării care au contribuit la dezvoltarea piodermitelor (boli intercurente, imunitatea scăzută).

În vederea realizării acestor obiective, se folosesc următoarele metode de ozonoterapie: injectarea focarelor piodermice limitate (furuncule, abcese) cu amestec gazos de oxigen/ozon şi (sau) introducerea acestuia în centrul focarului; irigarea focarului cu ADO sau SFO pentru îndepărtarea mecanică a produsului infecţios de la suprafaţa pielii, aerarea într-o cavitate închisă, cu un timp de expunere de 10–30 minute şi con-

centraţia ozonului de 10–50 mg/l (А.И. Кузьмичев и соавт., 1998). Uleiul ozonat se aplică la periferia leziunilor de piodermite, cu scopul de a preveni răspândirea lor. În cazul unei evoluţii cronice a piodermitelor, în calitate de element imunomodulator poate fi utilizată MAT. Atunci când sunt prezente mai multe erupţii comune, cu simptome de intoxicaţie, în procedurile unui tratament complex este necesar să fie inclusă ozonoterapia sistemică: SFO, MAO sau IRAO.

Principiile ozonoterapiei în boala acneică sunt identice, în mare parte, cu cele din piodermite. Cu toate acestea, trebuie de remarcat faptul că la pacienţii cu acnee, în cele mai multe cazuri, a crescut secreţia salină a pielii, prin urmare, aplicarea uleiului ozonat e preferabilă. În procesul tratamentului cu ozon, atenţia trebuie să fie orientată asupra injectărilor subcutanate sau intradermice ale elementelor de erupţii cutanate cu amestec de oxigen/ozon şi imunostimulare cu MAT sau perfuzii intravenoase cu SFO.

Sunt dovezi multiple cu privire la eficienţa aplicării uleiului ozonat *în tratamentul onicomicozelor şi infecţiilor fungice ale pielii*. Principalul avantaj al acestei metode de tratament este relativa inofensivitate şi accesibilitatea financiară, comparativ cu alţi agenţi antimicotici moderni. Un efect antimicotic pronunţat este determinat în prelucrarea focarului de leziuni cu amestec de gaze oxigen-ozon. De reţinut faptul că, în primul rând, în tratamentul infecţiilor fungice ale unghiilor uleiul ozonat trebuie să conţină o concentraţie mai mare de ozonide decât în tratamentul infecţiilor fungice ale pielii, deoarece o bună parte a preparatului este consumată pentru oxidarea keratinei unghiilor. Uleiul este de dorit să se aplice sub formă de pansament ocluziv, precum şi în tratamentul tradiţional al onicomicozelor afectate, placa trebuie să fie tăiată cât mai scurt posibil, iar rădăcina unghiei crescute să fie absorbită cu o cantitate mai mare de ulei ozonat. În al doilea rând, în timpul fluxului de aerare, suprafaţa leziunilor afectate e necesar să fie umezite, întrucât distrugerea miceliilor, din cauza oxidării, are loc mai activ când în mediul de fagocitare este radicalul hidroxil OH şi se formează în prezenţa moleculelor H_2O.

În cazul *dermatomicozelor superficiale* (ptiriazis versicolor, eritrasma, epidermofiţia inghinală), uleiul ozonat este aplicat de 2 ori pe zi timp de 7–10 zile, în combinaţie cu asanarea lenjeriei intime şi de pat; în cazul ptiriazisului – încă şi cu utilizarea razelor UV. Sunt cunoscute

rezultate ale unui tratament eficient al microsporiei şi trihofiţiei cu ulei ozonat în termen de 10–14 zile, dar terapia cu ozon, în caz de prezenţă a leziunilor pe scalp, poate fi insuficientă şi va solicita indicarea antimicoticelor sistemice.

În *tratamentul leziunilor herpetice* – herpes simplex, zoster et genitalis, în cazul unor leziuni limitate de herpes labial, herpes genital – se poate de limitat doar la utilizarea lichidelor ozonate şi a aplicaţiilor cu ulei ozonat. În formele severe de herpes zoster de tip necrotic-gangrenos larg răspândit, este nevoie de adăugat administrarea parenterală a ozonului medical, într-o formă sau alta, pentru a spori efectul analgezic şi antiinflamator (A. Bakanyi, 2001). Procedurile MAO, în unele cazuri, pot fi înlocuite cu succes cu IRAO (H. Dorstewitz, 1989). Sunt descrise şi metode de tratament la pacienţii cu herpes simplex sau urogenital, cu injecţii zilnice intramusculare de amestec oxigen/ozon într-un volum de 20 ml, cu concentraţia de O_3 de 30 mg/l în perioada de exacerbare, cu trecerea ulterioară la autohemoterapia minoră (3–5 ml de sânge amestecat cu amestecul de gaze cu aceeaşi concentraţie de O_3) în remisie. În perioada dintre recedive este util cursul de terapie imunomodulatorie cu ozon parenteral (MAO sau SFO) sau MAT cu introducerea sângelui ozonat al pacientului în regiunea subscapulară.

Eczema şi neurodermatozele pruritice (dermatită atopică, urticarie, prurigo) sunt boli neuroalergice cutanate cronice recurente, în care rolul principal în patogeneză îi aparţine inflamaţiei pielii pe fondul imunităţii celulare şi umorale compromise. Aceste boli se caracterizează prin sensibilizare polivalentă şi autosensibilizare, însoţită de modificări în sistemul nervos central, dezechilibru între sistemul nervos autonom simpatic şi parasimpatic, modificări în sistemul funcţional receptor al pielii, schimbări neuroendocrine, disfuncţii ale tractului gastro-intestinal, metabolice, ale microcirculaţiei pielii. Având în vedere patogeneza multifactorială a acestui grup de boli, persistenţa lor cronică cu tendinţe de recidive frecvente şi o marcată deteriorare a calităţii vieţii pacienţilor, datorită pruritului intens continuu, a tulburărilor de somn, erupţilor multiple, inclusiv în zone deschise ale pielii, este preferabilă o combinaţie adecvată a terapiei cu ozon, adică combinarea procedurilor sistemice şi locale ale ei.

Prin adăugarea în tratamentul complex al eczemelor a procedurilor de perfuzie cu SFO sau IRAO, se asigură un bun efect clinic, prin stimu-

larea sistemului antioxidant al organismului (SAO), influenţă modulatorie asupra nivelului de dezechilibru între procesul de peroxidare a lipidelor şi activitatea SAO, precum şi un efect pozitiv marcat asupra microcirculaţiei pielii. Procedurile de ozonoterapie sistemică sunt deosebit de eficiente fiind aplicate pacienţilor cu erupţii pe piele larg răspândite, fenomene severe de inflamaţii acute în focarele de leziuni şi prurit intens. Fluxul de gazare în centrul eczemelor cu amestec de oxigen/ozon, cu concentraţia ozonului de 2–20 mg/l , este cel mai indicat să se efectueze la pacienţii cu eczeme venoase deshidratante şi paratraumatice, cu leziuni limitate localizate la extremităţi, în prezenţa fisurilor şi a fenomenelor de pioderme secundare. Pentru tratamentul eczemelor cu formă purulentă, un efect bun îl are indicarea apei distilate ozonate (И.В. Кошелева, 2001).

În *tratarea pacienţilor cu dermatită atopică*, se acordă preferinţă utilizării IRAO, în legătură cu inaccesibilitatea venei cubitale şi concomitent unei disbioze intestinale (О.А. Иванова, 1998). La unii pacienţi cu dermatită atopică este foarte eficientă ozonoterapia locală, care constă din mai multe aplicaţii (4–5 ori pe zi) de ulei ozonat, inclusiv sub pansament ocluziv, ceea ce a condus la pacienţi la dispariţia rapidă a pruritului şi a fenomenelor inflamatorii acute pe piele şi fără recidive.

Dermatita alergică, urticaria acută şi dermatitele toxice sunt patologii la care tratamentul, în cele mai multe cazuri, este urgent şi direcţionat spre o eliminare mai rapidă a agentului care a cauzat reacţia alergică. Uneori, se recomandă administrarea perfuziilor intravenoase de SFO în sumă nu mai puţin de 400 ml pe zi. În *dermatita acută fizică sau chimică*, pentru a accelera eliminarea agenţilor iritanţi de la suprafaţa pielii şi cu scop antiinflamator local, este logică indicarea spălăturilor agenţilor iritanţi şi răcirea pielii cu ADO şi, ulterior, aceste zone pot fi unse cu loţiuni cu ADO, dacă a început epitelizarea eroziunilor – cu ulei ozonat.

Psoriazisul reprezintă o patologie care face parte dintr-un grup de dermatoze cu etiologie necunoscută. Cu toate acestea, este recunoscut faptul că un sistem imunitar compromis poate juca un rol important în patogeneza acestei boli. La pacienţii cu psoriazis, s-au constatat numeroase dereglări în producţia interleukinelor. Modificări în concentraţia de α-interferon şi a factorului tumor-necrotizant (TNF) se înregistrează atât în sângele periferic, cât şi în plăcile psoriazice. Rezultatul pozitiv al terapiei cu ozon la unii pacienţi cu psoriazis este evident determinat de efec-

tele imunomodulatorii ale ozonului. A fost demonstrată aplicarea cu succes a MAO în această boală (M. Flory et al 1995;. G. J. Hite, 2000). În forme limitate de psoriazis (plăci unice, cu o infiltrare puternică a pielii, localizate la nivelul articulaţiilor mari şi/ sau a scalpului) tratamentul medical complex trebuie să includă MAT intravenoasă cu SFO. Introducerea intravenoasă a SFO conduce la cuparea rapidă a fenomenelor de eritrodermie psoriazice, reducerea fenomenelor inflamatorii acute, a pruritului. Se cunosc, de asemenea, rezultate de succes după aplicarea cu ulei ozonat, care a condus la resorbţia rapidă a plăcii psoriazice.

Terapia cu ozon este indicată pentru un grup de boli, în care rolul principal în patogeneză îl deţin dereglările genetice ale mecanismelor imune, dezvoltarea patologiilor autoimune şi inflamaţia imuno-complexă, care se soldează cu încălcări ale permeabilităţii membranei, microcirculaţiei, hipoxie tisulară şi microangiopatie ce reprezintă boala de sistem a ţesutului conjunctiv (colagen) şi angiită (vasculită) a pielii.

Terapia cu ozon (IRAO şi MAT) a fost folosită cu succes *în tratamentul complex al pacienţilor cu lupus eritematos*. În 10–14 zile de monoozonoterapie la aceşti pacienţi s-a obţinut un efect clinic marcat şi normalizarea funcţiei sistemelor pro- şi antioxidant (Т.А. Главинская, 1998). În formele limitate de sclerodermie, un efect bun se obţine prin aplicarea uleiului ozonat de 4–5 ori pe zi, inclusiv prin pansament ocluziv, precum şi cu fonoforeză cu ulei ozonizat. În urma tratamentului dispar semnele procesului de progresie (inelul de liliac) şi se observă o înmuiere semnificativă a leziunilor cutanate în focarele patologice.

Angiitele (vasculitele) pielii sunt boli polietiologice, dar monopatogenetice. Factorul provocator poate fi şi un focar de infecţie cronică din organism, intoxicaţia, alergia, dar indiferent de factorul de inducere a bolii, evoluţia ei are loc prin mecanismul formării răspunsului imun cu deteriorarea vasculară a dermului şi hipodermului. Veriga patogenetică principală a vasculitelor este formarea de autoanticorpi şi dezvoltarea complexelor inflamatorii imune din cauza supraproducţiei şi eliminării deteriorate a complexelor imune circulante şi depunerea lor în peretele vaselor sanguine. Eficacitatea ozonoterapiei, în cadrul tratamentului vasculitelor, poate fi explicată prin calităţile ozonului la administrarea parenterală, în primul rând, prin suprimarea hiperproducţiei complexelor imune şi, în al doilea rând, printr-un pronunţat efect pozitiv al ozonului asupra reologiei şi microcirculaţiei sângelui şi, în cele din urmă, prin

efectul imunomodulator, antiinflamator şi analgezic. A fost demonstrat succesul aplicării MAO în tratamentul complex al vasculitelor pielii, care, printre altele, a condus la cuparea rapidă a sindromului dolor la aceşti pacienţi (H. van der Zee, A. De Monte, 2001).

Dermatitele buloase (vezicule) este un grup de patologii cu o decurgere dificilă, elementul de bază al erupţiilor cutanate sunt bule cu conţinut seros, cu deschidere rapidă şi transformare în eroziune care acoperă adesea o mare parte a pielii. Există o teorie, conform căreia pemfigusul este cauzat de un grup reprezentativ al retrovirusirilor, cu prezenţa predispoziţiei genetice. La baza patogenezei stau procesele autoimune care, în esenţă, constau din formarea autoanticorpilor către substanţa intercelulară şi membranele celulare ale stratului spinos. Aceşti anticorpi "pemfiguizi" sunt responsabili de dezvoltarea fenomenului de acantoliză – verigă responsabilă în morfogeneza pemfigusului: se dizolvă substanţa intercelulară de bază a epiteliului, ce conduce la extinderea spaţiilor intercelulare şi distrugerea comunicării intercelulare prin desmoze, care clinic se manifestă prin detaşarea epidermei. Includerea ozonoterapiei în complexul medical, ca metodă de detoxifiere şi antiinflamatorie suplimentară, poate fi îndeplinită prin următoarele măsuri: perfuzia intravenoasă cu SFO, aplicarea loţiunilor şi bandajelor umede pe zonele cu eroziuni ale pielii, ulei ozonat în eroziunile epitelizate.

Dermatitele cauzate de dereglări metabolice

În acest grup de patologii, important este îndeosebi tratamentul necrobiozei lipidice, care reprezintă un stigmat cutanat în diabetul zaharat. Cu ajutorul introducerii parenterale a SFO sau a MAO poate fi obţinută reducerea nivelului glicemiei, iar utilizarea locală a soluţiilor ozonate poate reduce efectele inflamaţiei (hiperemia, infiltrarea) în focarele afectate. Este justificată utilizarea ozonoterapiei în xantomatoza pielii care decurge pe fundalul unei hiperlipidemii.

Efectul pozitiv al terapiei cu ozon asupra microcirculaţiei şi a proceselor trofice din piele permite utilizarea acesteia în alopecia focală. Există indicaţii de eficacitate a introducerii subcutanate şi intradermice în focarele de alopecie cu amestec de oxigen/ozon, aerare exterioară "sub capac", precum şi ungerea cu ulei ozonat.

Ozonul are efect de detoxifiere, activitate imunomodulatorie şi antitumorală. Capacitatea sa de a activiza producţia de TNF şi de a converti toxinele liposolubile în hidrosolubile, facilitând astfel eliminarea lor din

organism, permite recomandarea terapiei cu ozon sistemice (SFO) ca metodă eficientă în cuparea endotoxemiei la pacienţii cu limfoame ale pielii. Gradul de endotoxemie la aceşti pacienţi afectează în mod semnificativ tolerabilitatea tratamentului anticanceros şi este unul dintre factorii determinanţi în transferul pacientului la tratament simptomatic (G.A. Boyarinov et al, 1998).

7.3. Terapia cu ozon în dermatocosmetologie.

Amestecul de oxigen/ozon este utilizat pe scară largă în Europa, pentru corectarea unei serii de defecte cosmetice, mai ales în Italia – o ţară cu puternice tradiţii în domeniul medicinei estetice. Domeniile de aplicare a terapiei cu ozon sunt tratamentul anticelulitic, vergeturi cutanate, "steluţe" vasculare şi riduri faciale.

Problema celulitei (sinonime: panniculopatia edemo-fibrosclerotică, lipodistrofie locală, atrofie indurativă a pielii) este una dintre cele mai actuale în medicina estetică modernă. Aceasta este o patologie subcutanată lipidică de natură polietiologică. Din punct de vedere clinic, patologia în cauză se manifestă prin formarea pielii sub formă de "coajă de portocală", "noduri" şi "cocoaşe" celulitice, în regiunile cu cea mai mare acumulare de grăsime subcutanat (sub pielea de pe coapse, fese şi abdomen, mai rar – picioare, umeri şi regiunea lombară). Această boală apare exclusiv la femei, mai ales pe la vârstă de 30–40 de ani, deci se presupune că patologia este asociată cu tulburări hormonale. Adesea, dezvoltarea celulitei este asociată cu utilizarea contraceptivelor hormonale.

Ţesutul adipos este format din celule adipoase (sinonime: lipocite, adipocite), slab legate între ele, scufundate într-o substanţă intercelulară amorfă, cu o reţea de ţesut conjunctiv (fibros şi elastic), fibre cu orientare diferită: în formă de "potcoavă" în dermul superior şi, paralel – în straturile mai profunde ale pielii. Lipocitele înconjurate de fibre de ţesut conjunctiv au formă de lobuli graşi. Contrar punctului de vedere comun, precum că ţesutul adipos este foarte vascularizat, tocmai pentru că îndeplineşte funcţia de depozit energetic şi necesită eliberarea energiei stocate. Fiecare lipocit este înconjurat de o reţea de capilare care îi permite să rămână în contact cu fluxul sanguin.

Concomitent cu creşterea componenţei ţesutului conjunctiv, se formează aşa-numitul "nod celulitic", palpabil la atingere şi vizibil la suprafaţă. Din cauza reducerii fibrelor interstiţiale dintre nodulii individuali formaţi, se creează la suprafaţa pielii "coajă de portocală".

La dezvoltarea acestei patologii conduc următoarele cauze:

1. caracteristicile ereditare ale ţesutului adipos;

2. încălcarea microcirculaţiei în ţesutul adipos subcutanat, ceea contribuie secvenţial la hipoxie, ischemie, necroză şi cicatrizarea zonei, lipsită de vascularizaţie;

3. lipsa activităţii fizice;

4. alimentaţia neraţională (prevalenţa dietei cu grăsimi animale şi a colesterolului, săruri neorganice);

5. stres hormonal sau perturbări în sistemul endocrin, dereglări în echilibrul hidrosalin.

Modalităţi de a combate aceste defecte cosmetice neplăcute, până de curând, nu au fost atât de multe. Masajul "anticelulitic", în cel mai bun caz, conduce la o îmbunătăţire pe termen scurt, iar dieta hipocalorică şi foamea uneori sunt inutile, întrucât chiar şi o pierdere semnificativă a masei corporale nu poate reducere depozitele de grăsimi în zona "problematică".

Potrivit datelor recente, în pofida etiologiilor diverse ale celulitei, patogeneza de bază a acestei boli este tulburarea microcirculaţiei. Prin urmare, injecţiile subcutanate cu amestec de oxigen/ozon au fost recent activ utilizate pentru corectarea celulitei, metoda de tratament fiind eficientă şi patogenetic motivată.

În afară de proprietăţile sale bine, cunoscute, fiind considerat şi cel mai puternic antioxidant natural, ozonul exercită şi un puternic efect bactericid, iar atunci când este injectat subcutanat, este în măsură să:

1. îmbunătăţească microcirculaţia la nivelul pielii şi ţesutului subcutanat, datorită:

a) creşterii plasticităţii membranelor celulare ale elementelor sanguine (în primul rând a eritrocitelor) şi scăderii vâscozităţii sângelui;

b) activării enzimelor NO-sintetazei în endoteliul vaselor de sânge, care este un vasodilatator puternic;

2. contribuie la transformarea lipidelor hidrofobe în hidrofile mai puţin stabile;

3. să activizeze reacţiile de oxigenare şi să elibereze oxigenul în ţesuturile din jur;

4. determine resorbţia membranelor ţesutului conjunctiv sclerozate, care înconjoară adipocitele şi formează "nodulii celulitici", datorită proprietăţilor fibrinolitice ale ozonului.

Aşa-numita "metodă italiană" de tratament anticelulitic, ce reprezintă o injecţie subcutanată cu amestec de oxigen/ozon în combinaţie cu masaj cu creme, geluri sau uleiuri ozonate, a demonstrat în practică că este foarte eficientă, în comparaţie cu alte metode bine cunoscute utilizate în practica clinică. Se fac injecţii subcutanate cu amestec de oxigen/-ozon, cu concentraţia ozonului în amestecul de gaze 1–5 mg/l (în mediul 2,5 mg/l). Cursul de tratament constă din 8–14 (20) sesiuni la intervale regulate de 1–2–3 ori pe săptămână: 8 şedinţe cu o frecvenţă de 2 ori pe săptămână, apoi 4–8 şedinţe, cu o frecvenţă de 1 dată pe săptămână, ulterior – 1 la fiecare 2 săptămâni. În timpul procedurii sub piele, direct în zona problematică, se introduc 250–600 ml de amestec de gaze oxigen/ ozon. Distanţa dintre punctele de introducere a gazului – 6–20 cm. Unimomentan, într-un punct se introduc 10–15 ml de amestec de gaze. În timpul introducerii pacienţii pot avea o senzaţie de plenitudine, furnicături, iar la o concentraţie de 5,4 mg/l – dureri sau arsuri în zona administrării ozonului. Cu toate acestea, simptomele date dispar peste 1–2 minute după administrare, în special după procedură este bine să se întindă sau să se maseze uşor ţesutul din zonele de administrare pentru o mai buna distribuţie a gazelor. Nu sunt anumite caracteristici de regim sau restricţii speciale necesare în timpul ozonoterapiei.

Imediat după începerea tratamentului, pacienţii remarcă un sentiment de "usurinţă" în membrele inferioare, dispariţia cianozei pielii şi reducerea edemului. După finisarea cursului, dispare efectul de "coajă de portocală", pielea capătă o nuanţă roz delicată, devine mai fină şi suplă, iar ţesutul adipos – mai dens şi compact. Efectul este persistent, supus unor tratamente de 2–3 ori pe an. În plus, zonele afectate de celulită, sunt reduse slab în volum datorită dietei hipocalorice, iar drept urmare încep să scadă şi straturile de grăsime rămase, sănătoase.

Vergeturile cutanate (vergeturi) sunt fenomene asociate adesea panniculopatiei fibrosclerotice edematoase şi, de obicei, sunt localizate pe pielea de pe abdomen, coapse şi sâni. Pot fi defecte cosmetice grave şi reprezintă dificultăţi în tratament. Apar ca urmare a hiperextensiei pielii în timpul sarcinii, a unei schimbări bruşte în greutatea corporală sau tulburărilor endocrine în adolescenţă. Tratamentul lor se efectuează prin injecţii subcutanate cu amestec de oxigen/ozon cu concentraţia ozonului de 1–5 mg/l. Numărul de sesiuni se egalează cu 8–20, frecvenţa fiind 1 dată pe săptămână.

Teleangiectazia (peteşii, cuperoza, "vene păianjen") sunt vase ale reţelei capilare vizibile subcutanat, de culoare albăstruie stagnantă. Deseori, prezenţa lor pe pielea de pe faţă, gât, coapse, abdomen şi alte zone ale pielii constituie o problemă gravă cosmetică.

Motivele care determină apariţia teleangiectaziei pot fi:

1. slăbirea congenitală a ţesutului conjunctiv;
2. dereglări metabolice în ficat;
3. creşterea presiunii venoase în membrele inferioare;
4. slăbiciunea peretelui vascular, datorită lipsei în organism a acidului ascorbic.

Pentru a trata teleangiectazia, în mod tradiţional, se apelează la electro- şi lazercoagulare şi scleroterapia (introducerea directă în lumenul vasului extins a medicamentului care provoacă arsură chimică a endoteliului vascular care formează teleangiectazia). *Dezavantajele acestor metode sunt:* 1) eliminarea incompletă a teleangiectaziei reţelei vasculare, provocând recidiva ei; 2) sunt posibile arsuri ale pielii în timpul procedurii care dau naştere la cicatrizări persistentele ale pielii pigmentare, şi 3) dureri în timpul procedurii.

Terapia cu ozon nu are toate neajunsurile menţionate mai sus. Atunci când este introdus în lumenul vasului amestecul de gaze oxigen/ozon, ultimul umple vasul teleangiectazat complet, iar durerea la pacienţi este minimă (senzaţie de furnicături uşoare). În urma utilizării ozonului au loc procese de oxidare, iar în cazul unei concentraţii mari (10–30 mg/l) se produce distrugerea totală a membranelor celulelor endoteliale. Consecinţa este dispariţia completă a teleangiectaziilor cu tot cu oricare dovezi ale existenţei sale în această zonă a pielii.

Puncţia vasului se face paralel cu suprafaţa pielii cu un microac (diametru mai mic de 0,3 mm), după introducerea amestecuiui de gaze (volumul depinde de gradul teleangiectaziei), acul trebuie să rămână în lumenul vasului timp de 30–120 secunde. După finisarea procedurii, în zona tratată trebuie să se aplice un bandaj de presiune. Pe piele pot rămâne semne după injecţiile intradermice sub formă de echimoze care dispar treptat în decurs de 2–3 săptămâni.

Tratamentul pielii faciale cu aburi de ozon, cu scop de îmbunătăţire a vascularizaţiei şi netezire a ridurilor faciale, este pe larg utilizat. Cu toate acestea, de la injectarea intradermică a amestecului de oxigen-ozon prin microace trebuie să ne aşteptăm la un efect mai pronunţat şi mai du-

rabil. Injecţiile se fac în 6 locuri: în zona bărbiei, linia mediană a gâtului, în pliurile laterale între obraji şi bărbie şi cutele nazolabiale. Volumul amestecului de gaze este de 1,5 ml, concentraţia ozonului în amestec este de 2–5 mg/l. În cazul în care pe zonele suborbitale şi ale microridurilor perioculare "echimoze" şi "saci " microinjecţiile se efectuează în hipodermul din regiunea pleoapei inferioare lateral, la nivelul unghiurilor externe ale ochilor. Volumul amestecului de gaze este de 1–2 ml. Trebuie să se ţină cont de faptul că, în acest caz, umflăturile şi crepitaţiile în regiunea periorbitală pot persista timp de 5–8 ore. Cura de tratament constă din 6–12 şedinţe, cu o periodicitate de 2 ori pe săptămână, iar dacă este necesar, se poate face de mai multe ori pe an.

În linii generale, injecţiile subcutanate cu amestec de oxigen-ozon, în scopuri cosmetice, sunt foarte eficiente, deoarece conduc la îmbunătăţirea turgorului, elasticităţii şi culorii pielii, a ridurilor, înlăturarea altor defecte.

Astfel, având în vedere varietatea de mecanisme sanogenetice ale ozonului medical (amestec oxigen-ozon), inofensivitatea ozonoterapiei şi o vastă experienţă în aplicarea acestui factor terapeutic în tratamentul diverselor boli de piele, venerice şi al defectelor cosmetice, acumulate până în prezent, putem recomanda cu încredere această metodă ca adjuvant antiinflamator şi remediu imunomodulator. Efectul bactericid al ozonului permite tratarea rapidă a piodermitelor, curăţarea rănilor de depunerile purulente. În multe cazuri, (de exemplu, în cazul în care pacientul are alergii polivalente la medicamente, comorbidităţi care restricţionează administrarea antibioticoterapiei, sau prezenţa disbiozei, ceea ce exclude utilizarea antibioticelor), amestecul oxigen-ozon poate fi administrat ca monoterapie, evitându-se astfel manifestările efectelor secundare nedorite ale medicamentelor .

Tolerabilitatea bună a procedurilor de ozonoterapie la pacienţi, fără complicaţii şi efecte secundare, precum şi simplitatea efectuării şi accesibilitatea economică, permit ca această metodă să se folosească foarte frecvent în multe unităţi de îngrijire a sănătăţii şi cosmetologice.

CAPITOLUL 8. TERAPIA COMPLEXĂ CU OZON ÎN OFTALMOLOGIE

Referitor la *metoda de ozonoterapie în oftalmologie,* trebuie de remarcat faptul că ozonul în doze terapeutice acţionează ca un agent imunomodulator, antiinflamator, antibacterian, antiviral, fungicid, citostatic, antistres şi analgezic. În prezent, terapia cu ozon este utilizată pe scară largă în tratamentul bolilor inflamatorii acute şi cronice, diverse intoxicaţii, disfuncţie autonomă, boli autoimune, tulburări cardiovasculare şi neurologice multiple.

În literatura de specialitate, se descriu numeroase metode de utilizare a ozonului medical, atât local, cât şi sistemic pentru un spectru larg de stări patologice ale organelor şi sistemelor corpului. Totodată, trebuie de remarcat faptul că multe boli ale unui singur organ, cum ar fi, de exemplu, ochii, trebuie să fie tratate ozonoterapeutic integral, atât local, cât şi sistemic.

În lucrare se menţionează doar a cele tehnici care au fost deja descrise în literatura de specialitate sau practicate de noi şi au fost eficiente în practică. Cu toate acestea, alegerea unei metodologii anumite pentru un pacient este un proces creativ, care prevede domeniul de aplicare pentru fiecare medic oftalmolog.

E necesar de ţinut cont de faptul că metoda excelentă de terapie cu ozon nu este "panacee", ci doar una dintre multitudinea de metode, poate chiar una dintre cele mai bune la momentul dat, de fizioterapie complexă, şi numai într-un tratament complex la pacienţi cu diferite patologii şi grade de severitate.

Metodologia ozonoterapiei locale în oftalmologie

În funcţie de starea de agregare a ozonului, toate tehnicile se împart în subgrupuri:

• gazoase – în care amestecul ozon-oxigen folosit intră direct în contact cu ţesuturile; această metodă de suprafaţă are o "reacţie rapidă".

• lichidiene – în care amestecul ozon-oxigen preventiv a fost dizolvat în soluţii apoase la o anumită concentraţie, după care ozonul contactează cu ţesuturile printr-un tampon apos; această tehnică are efect prolongat şi mai profund, dar o acţiune uşoară;

• uleioase – care, în calitate de transportator al ozonului, sunt acizi graşi polinesaturaţi din uleiuri vegetale, care formează ozonide cu ex-

celente şi multe mecanisme de acţiune biologică decât ozonul sub formă de gaz sau cel solubil în apă; acestea sunt proceduri cu efect mai prelungit şi, în unele cazuri, fără alternativă (de exemplu, manipulări asupra suprafeţelor de ţesut infectate macerate);

• speciale – în arsenalul nostru sunt doar două şi le-am inclus într-un subgrup separat din cauză că nu se aplică la pacientul viu, dar in vitro pentru sterilizarea ţesutului donator în oftalmotransplantologie.

Metodele gazoase

Umplerea ţesutului ochilor cu amestec de gaze ozon/oxigen. În patologiile generale, această metodă este folosită în formă de suflare a amestecului ozon-oxigen, cu concentraţia ozonului dat, în gangrenă pentru vindecarea slabă a rănilor, arsurilor stafilococice, fungice, leziunilor herpetice, afectarea postradiantă a ţesuturilor moi. În oftalmologie, de asemenea, se aplică metoda menţionată.

Indicaţii: Se recomandă spre ultilizare, în special, în formele acute – blefarită exogenă şi endogenă, conjunctivită de etiologie infecţioasă, episclerită, keratite de diferită natură, eroziuni îndelungate şi ulceraţii corneene.

Cu atenţie: o contraindicaţie relativă la utilizarea amestecului de gaze ozon-oxigen este sindromul de ochi uscat şi conjunctivita alergică pronunţată.

Dozarea: concentraţia ozonului în amestecul de gaze la ieşire se recomandă să fie de 20–10 mg/l (în funcţie de sensibilitatea individuală a ţesuturilor ochiului).

Expunerea la fluxul de amestec gazos timp de 3–5 minute. Regimul: zilnic sau peste o zi, cura de tratament 5–10 zile.

Atenţie! Această tehnică poate fi aplicată numai în cazul în care cabinetul este dotat cu capotă amplasată la capul bolnavului sau ozonogenerator de ultimă generaţie care recaptează gazele de eşapament.

Injecţiile subconjunctivale cu amestec de gaze ozon-oxigen. *Indicaţii în oftalmologie*: formele cu decurgere lentă şi subacute – blefarită exogenă sau endogenă, conjunctivită de etiologie infecţioasă, episclerită, keratite de diferită natură, eroziuni îndelungate şi ulceraţii corneeme, inclusiv pterigion trofic şi progresiv, după keratoplastie, iridociclită, glaucom.

Cu atenţie: o contraindicaţie relativă este sindromul de ochi uscat şi conjunctivită alergică pronunţată.

Dozarea: amestecul de ozon-oxigen, luat într-o seringă mică extempore, după perfuzia cu anestezic se injectează sub conjunctiva bulbară, în cadranul 1–2 al globului ocular în volum de 0,5–1,5 ml.

Concentraţia ozonului în amestecul gazos de 0,5–2 mg/l este ales în mod individual cu creştere în sesiunile ulterioare, în funcţie de toleranţă şi de dinamica tabloului clinic.

Modul de introducere – peste o zi, la un cursă – 5–10 injecţii.

Introducerea amestecului de gaze ozon-oxigen subcutanat-orbicular

În general, injecţiile subcutanate cu ozon gazos sunt utilizate pe scară largă din a. 1930.

Injecţiile superficiale în regiunea leziunilor cu infecţii purulente, cicatrici cheloide, contracturi şi alte leziuni ale pielii sunt metode de eficienţă înaltă. Pe lângă efectul bactericid, se observă şi cele antiinflamator şi analgezic, îmbunătăţirea microcirculaţiei locale şi lipsa cicatrizării dure.

Indicaţii: ulcer, şalazion, entropion sau ectropion al pleoapei inferioare din cauza modificărilor degenerative sau cicatricilor, a dilatării muşchilor orbiculari ai ochiului, (grăsime secolul hernierea), simblefaron, pemfigus.

Cu atenţie: o contraindicaţie relativă este sensibilitatea crescută la ozon.

Dozarea: amestecul de ozon-oxigen, luat într-o seringă pentru insulină, se introduce intradermic, sau adânc sub pielea pleoapelor în câteva puncte, câte 0,1–0,2 ml în sumă totală – 1–2 ml. În acelaşi mod, se introduc în formaţiunile de volum ale pleoapei sau în locurile de cicatrizare a conjunctivei pleoapelor.

Concentraţia ozonului în amestecul gazos este de 2 mg/l. Modul de administrare – în fiecare zi sau peste o zi, cura tratament include 5–10 injecţii. Cursurile pot fi repetate la intervale de 1, 3 şi 6 luni.

Injectarea intradermică a amestecului gazos cu ozon-oxigen în punctele de presopunctură periorbitale

Metoda diferă de o injecţie subcutanată prin faptul că, în acest caz, introducerea se face în zonele reflexogene.

Indicaţii: sindromul oculo-corneean şi algic.

Cu atenţie: contraindicaţii relative şi absolute, practic, nu sunt, cu excepţia celor care sunt prezente în metoda de acupunctură.

Dozarea: amestecul de ozon/oxigen, luat într-o seringă de insulină, se introduce rapid adânc sub piele, în mai multe puncte câte 0,1 ml. Concentraţia ozonului în amestecul gazos este de 0,5–1,0 mg/l. Modul de administrare în fiecare zi sau peste o zi, după o schemă individuală de selectare a punctelor biologic active. Cura de tratament include 5–10 injecţii.

Metode lichidiene

Irigarea sacului conjunctival cu soluţie ozonată de clorură de sodiu.

Indicaţii în oftalmologie: metoda este utilizată pentru a inhiba flora patogenă şi condiţionat-patogenă din cavitatea conjunctivală, pentru stimularea proceselor reparative în stadiile incipiente de arsuri ale ochilor.

Cu atenţie: o contraindicaţie relativă pentru utilizare este sensibilitatea individuală crescută la ozon.

Dozarea şi tehnica: folosind seringa de 20 ml, se spală uşor de câteva ori sacul conjunctival la pleoapele superioare şi inferioare, precum şi suprafaţa globului ocular. Concentraţia finală de ozon în clorura de sodiu izotonică nu trebuie să depăşească 1 mg/l, frecvenţa de irigare este 1–2 ori pe zi, timp de 5–14 zile.

Lavajul căilor lacrimale cu soluţie de clorură de sodiu ozonată

Indicaţii: dacriocistită acută şi cronică, rinite, sinuzite.

Cu atenţie: o contraindicaţie relativă este intoleranţa individuală de ozon.

Dozarea şi tehnica: spălarea tubilor şi sacului lacrimal este efectuată de către medicul oftalmolog după tehnica standard; dacă este necesar, se face instilaţie cu anestetic cu sondarea punctelor lacrimale preventiv. Unimomentan, prin tubul inferior se introduce 20 ml de soluţie de clorură de sodiu isotonică ozonată. Concentraţia finală de ozon în soluţia de clorură de sodiu este 1–2 mcl/mg. Procedura se efectuează o dată sau de 2–3 ori, la interval de 2 zile.

Introducerea parabulbară şi retrobulbară a soluţiei de clorură de sodiu ozonată

Indicaţii: forma acută, subacută şi cu decurgere lentă – flegmonul orbitei, iridociclită, uveită exogenă şi endogenă, neurocoreoretinită de etiologie diferită, nevrită postbulbară, stările ischemice retiniene, inclusiv tromboza vaselor sanguine.

Cu atenţie: o contraindicaţie relativă este sindromul de ochi uscat.

Dozarea: soluţia de clorură de sodiu izotonă ozonată, luată într-o seringă mică ex-tempore, acul este introdus în hipoderm prin pleoapa inferioară în unghiul extern (la adâncimi diferite, în funcţie de localizarea procesului patologic şi experienţa oftalmologului), în volum de 0,5–2,0 ml.

Concentraţia ozonului în soluţia izotonă de clorură de sodiu este 2 mg/l. Modul de administrare – în fiecare zi sau peste o zi, cura de tratament include 5–10 injecţii.

Introducerea intraoculară a soluţiei de clorură de sodiu ozonată

Indicaţii: infecţii bacteriene intraoculare, inclusiv endoftalmită şi panoftalmită.

Precauţii: se interzice a depăşi doza recomandată.

Dozarea: soluţia de clorură de sodiu izotonă ozonată, colectată într-o seringă imediat înainte de utilizare, se introduce intravitros prin tehnica standard în volum de 0,3–2,0 ml, o dată sau în formaţiuni de volum intraoculare în timpul tratamentului chirurgical, se irigă cel puţin 15 minute. Concentraţia ozonului în soluţia de clorură de sodiu e 2–5 mg/l.

Metodele uleioase

Aplicaţii cu soluţii de uleiuri ozonate pe conjunctivă şi ţesuturile ochiului

Metoda se bazează pe efectul terapeutic al ozonidelor şi peroxidelor formate din uleiuri în contactul cu ozon.

Pentru ozonare se utilizează diferite uleiuri, dar pentru oftalmologie este de dorit să aibă un pH neutru. Uleiul ozonat ţinut în frigider nu-şi pierde activitatea sa timp de un an. Uleiul ozonat standard, cu o concentraţie de ozon dată, poate fi achiziţionat de la firma "Medozone". Pentru aplicaţii în oftalmologie el trebuie să fie diluat cu uleiuri farmacologice neutre de 2–5 ori. În practica noastră, drept bază se foloseşte uleiul din seminţe purificate minuţios (piersici, caise). Rezultate bune s-au obţinut la utilizarea uleiului cosmetic de macadamia din Austria.

Indicaţii: metoda poate fi utilizată în combinare cu cele menţionate mai sus sau de sine stătător, ca o alternativă de suflare şi irigare. În pofida acestui fapt, atunci când se manipulează cu suprafeţe infectate macerate, ozonul nu are alternativă, dar are avantajele sale – este simplu şi accesibil, nu necesită echipament şi încăpere specială. Totodată, utilizarea lui este limitată, în cea mai mare parte, pentru tratamentul patologiilor corneei şi conjunctivei. Însă există ipoteze precum că din cauza reactogenităţii şi penetrării înalte şi capacităţii prelungite de a se menţine în

acizii graşi polinesaturaţi uleiuri – transportori, ozonide, sunt capabili să difuzeze adânc în ţesutul ochiului.

Precauţii: soluţiile trebuie aplicate cu atenţie pe eroziuni ale corneei şi în sindromul de ochi uscat (de preferinţă, sub controlul testului fluoresceinei), contraindicaţii relative – conjunctivita alergică.

Dozarea: de obicei, se aplică 1–2 picături de ulei ozonat diluat pe suprafaţa corneei afectate sau a pleoapei inferioare, de 1–2 ori pe zi, timp de 5–14 zile.

Metode speciale

Prelucrarea ţesutului donator cu soluţie de clorură de sodiu ozonată pentru chirurgia plastică

Există date unice privind utilizarea amestecului ozon/oxigen (4–5 mg/l) pentru sterilizarea sângelui.

În secţia "Microchirurgia ochiului" din Moscova se utilizează metode de sterilizare a ţesuturilor globului ocular cadaverice, înainte de keratoplastie, amnioplastie şi scleroplastie. Totodată, se obţin efecte bactericide şi fungicide împotriva unui spectru larg din microflora patogenă şi condiţionat patogenă. Această tehnică permite dezicerea completă de utilizarea antibioticelor şi antisepticelor agresive şi, astfel, se previne deteriorarea materialului viabil donator şi dezvoltarea postoperatorie a reacţiilor toxice şi alergice.

Modul de sterilizare şi dozare: în prezent, se utilizează soluţia de clorură de sodiu izotonă prospăt ozonată (obţinută prin expunerea timp de 2 ore şi cu concentraţia ozonului iniţială de 7 mg/l, iar concentraţia în soluţia finală de 5–6 mg/l), într-un volum de 100 ml pe un glob ocular la temperatura camerei, într-o încăpere sterilă izolată. La utilizarea ochiului donator pentru keratoplastie expunerea trebuie să fie de 15 minute, la utilizarea sclerei donatorului pentru operaţiile de scleroplastie – 20 de minute. Sacul amniotic nativ înainte de conservare se sterilizează cu aceeaşi concentraţie de ozon timp de 15 minute.

Metode de ozonoterapie sistemică

Introducerea ozonului parenterală sistemică (intravenoasă, intramusculară, subcutanată) este indicată la pacienţi cu procese generalizate, cu scopul de dezinfecţie, detoxifiere, protecţie antiischemică, normalizează sistemului de oxido-reducere, imunomodulatorie.

În practica noastră folosim doar trei metode sistemice de ozonoterapie: autohemoterapia minoră, autohemoterapia majoră şi perfuzia intra-

venoasă cu soluţie de clorură de sodiu ozonată. Tehnica din urmă este cea mai utilizată şi poate fi recomandată ca metodă principală în complex cu procedurile de ozonoterapie locală. Ambulatoriu, în loc de perfuzie intravenoasă, vom folosi autohemoterapia minoră. Aplicarea autohemoterapiei majore, în pofida numeroaselor avantaje, este limitată, în primul rând fiindcă necesită o calificare înaltă şi studiere atentă a profilului terapeutic al pacientului.

Astfel, evaluând starea generală a pacientului, şi nu doar cea locală, medicul decide indicarea tipului de ozonoterapie – complexă sau locală. În acest caz, introducerea ozonului sistemic şi local se face în aceeaşi zi.

Perfuzia intravenoasă cu soluţie de clorură de sodiu ozonată

Soluţia izotonă de clorură de sodiu este utilizată pe scară largă în practica ozonoterapiei pentru introducerea intravenoasă a ozonului. Această tehnică diferă de autohemoterapia majoră prin simplitate, accesibilitate şi un număr mic de complicaţii. În practica noastră, o folosim în uveitele acute şi cu decurgere lentă, de diferite etiologii.

Tehnica şi dozarea: pentru ozonare este folosit flaconul standard de 200 ml cu soluţie de clorură de sodiu izotonă, trecut prin amestecul gazos de ozon/oxigen pentru a obţine o soluţie de ozon cu concentraţia de 4–6 mg/l, ceea ce corespunde unei doze terapeutice moderate de 8–12 mg per litru. Soluţia proaspăt ozonată este introdusă intravenos prin perfuzie obişnuită. Regimul standard: peste o zi, de 3 ori în săptămână, 6–9 perfuzii într-o cură.

Autohemoozonoterapia majoră cu amestec gazos de ozon-oxigen

Această metodă constă în următoarele: o anumită cantitate de sânge integral de la un pacient se ia într-o pungă de plastic sterilă, de unică folosinţă pentru transfuzii de sânge şi se amestecă cu o anumită cantitate de amestec ozon-oxigen, pusă preventiv într-un sac. De obicei, se iau 100 ml de autosânge. Trebuie de remarcat faptul că, intrând în fluxul sanguin, ozonul se găseşte în el doar pentru câteva secunde, mai apoi el intră imediat în reacţii chimice, cu formarea diferitor compuşi activi – ozonide, cu efect terapeutic. Tehnica este bine demonstrată în patologii asociate generalizate infecţios-toxice, ischemice, autoimune şi de alte etiologii.

Tehnica şi dozarea: procedura, practic, se efectuează în felul următor – de la pacient se iau, într-o pungă de plastic, 50–100 ml de sânge venos, care se amestecă cu doza, preventiv pregătită în amestecul de

ozon-oxigen, în aşa fel încât cantitatea de ozon dizolvat în sângele tratat să fie egală cu 1–8 mg. Mai apoi, acest autosânge ozonat se infuzează înapoi pacientului. Concomitent, această etapă, de prelevare şi reinfuzie a autosângelui, se face fără a scoate acul din vena pacientului. Regimul standard: peste o zi sau peste două, de obicei, de 2–3 ori pe săptămână, la o cură de 6–9–12 perfuzii.

Autohemoozonoterapia minoră cu amestec de ozon-oxigen

Această tehnică este, în esenţă, o modificare a autohemoterapiei clasice, cantităţi mici de autosânge venos sunt administrate pacientului prin injectare intramusculară, prin diferite scheme. Diferenţa dintre aceste tehnici este că autosângele, preventiv introducerii intramusculare, este expus ozonării. Metoda este destul de simplă, practic, fără complicaţii, are un efect semnificativ şi este utilizată pe scară largă ambulator în boli infecţioase generalizate, pe fond de stări imunodeficitare secundare, în uveită şi neurocoreoretinită de etiologie virală pe fundal de imunodeficienţă.

Dozarea şi tehnica: se extrag 10 ml de sânge venos într-o seringă umplută preventiv cu 10 ml de amestec ozon-oxigen, cu o concentraţie în final de 20–60 mg/l. Apoi, 2–3 ml de sânge jiggle se adaugă la amestecul de gaze, ce este ulterior complet eliminat din seringă, după care se injectează intramuscular în regiunea fesieră. De obicei, se fac 4 injecţii, de 2 ori pe săptămână, doar timp de 2 săptămâni.

Rezumând cele menţionate mai sus, constatăm că, în ciuda varietăţii metodologiilor locale şi sistemice de ozonoterapie, în practică este dificil de a alege exact metodologia care îndeplineşte în mod adecvat obiectivele de acţune – alegerea stării de agregare a ozonului, metoda şi locul de administrare, doza, direcţionate specific spre veriga patogenetică concretă a acestei sau altei maladii. Oftalmologia, în acelaşi timp, nu este o excepţie, ci dimpotrivă, în pofida tuturor metodelor locale diverse şi asemănărilor lor aparente, există un pericol în administrarea unei sau mai multor metode, în unele nosologii oftalmologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Тезисы докладов IV Всероссийской научно-практической конференции "Озон и методы эфферентной терапии в медицине", Нижний Новгород, 2005 г., 248 с.

2. Сборник научных работ первой научно-практической конференции "Местное и парентеральное применение озонотерапии в медицине". Украина, Харьков, 2007 г., 124 с.

3. Быков А.Т., Сычева Е.И., Конторщикова К.Н. Озонотерапия в комплексном санаторном лечении больных с ишемической болезнью сердца. Санкт-Петербург, 2010 г.

4. Борзенок С.А., Мороз З.И., Змызгова А.В. Озонотерапия в офтальмологии. Пособие для врачей. Москва, 2009 г.

5. Михайлович В.А. с соавт. Толстокишечная детоксикация и метаболическая коррекция. Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2005 г.

6. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия. Внутренние болезни, Нижний Новгород, 2006 г., 55 с.

7. Рилинг З., Фибан Р. Практика озоно-кислородной терапии, Информационно-практическое пособие, перев. с немецкого, 152 с.

8. Рикельми П., Франзини М., Вальденаси Л. Озоно-кислородная терапия, перев. с английского, 26 с.

9. Медицинский озон в лечении акушерско-гинекологической патологии. Пособие для врачей. Нижний Новгород, 2001 г.

10. International ozone association. 15-th world congress. London, 2009.

11. Винник Ю.С., Гульман М.И., Якимов С.В. Сочетанное применение озонированного физиологического раствора и антибиотиков в лечении и профилактике гнойных осложнений острого панкреатита. Красноярск, 2009.

12. Гульман М.И., Винник Ю.С., Якимов С.В., Перьянова О.В., Каспаров Э.В., Миллер С.В., Анишина О.В., Петрушко С.И. Коррекция гомеостаза при остром панкреатите методом озонотерапии. Красноярск, 2003.

13. International ozone association. 16-th world congress. Las Vegas, 2009.

14. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. Москва, 2003 г.

15. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия. Внутренние болезни. Нижний Новгород, 2009 г.

16. International ozone association. 17-th world congress. Strasbourg, France, August 22–25, 2005.

17. Зеленов Д.М. Влияние озонированного кислорода и гутимина на морфометаболические изменения в печени и почках при длительном искусственном кровообращении. Дис. Казань, 2008 г.

18. Тарасова А.И. Влияние озона и гутимина на микроциркуляцию и реологию крови при искусственном кровообращении. Дис. Казань, 2001 г.

19. Миронов Н.А. Организационное обеспечение медицинской озоновой технологии при комплексном лечении больных в условиях стационара. Дис. Нижний Новгород, 2008 г.

20. Мизуров Н.А. Применение внутриартериальной и внутривенной озонотерапии в комплексном лечении больных с диабетическими ангиопатиями нижних конечностей, осложненных гнойно-некротическими поражениями. Дис. Саранск, 2005 г.

21. Муравьев А. В. Озонотерапия гнойных ран и трофических язв: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / Яросл. гос. мед. ин-т. Ярославль, 2009, 24 с.

22. Лапина И. М. Применение озона для профилактики и лечения внутриглазной бактериальной инфекции: Автореф. дис. Моск. НИИ глаз. болезней им. Гельмгольца. М., 2006, 24 с.

23. Разваляева О. В. Влияние озонотерапии на перекисное окисление липидов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: Автореф. дис. канд. Волгоград, 2007, 24 с.

24. Кичигин В. А. Влияние инфузионной озонотерапии на некоторые обменные нарушения при сахарном диабете: (Клинико-эксперим. исслед.): Автореф. дис. Чуваш. гос. ун-т им. И. Н. Ульянова. 2009, 23 с.